FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1962

N° 1221

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Pierre, Edmond TAPIE

Interne de l'Institut Pasteur de Paris

Né le 21 Mai 1931, à Chatou (Seine-et-Oise)

Présentée et soutenue publiquement le 20 novembre 1962

LA RIFAMYCINE

*

CONTRIBUTION A SON ETUDE EXPERIMENTALE

Président : M. R. GARCIN, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1962

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du candidat : TAPIE

Prénoms : PIERRE, EDMOND

Date de soutenance : 20 novembre 1962

Numéro d'ordre : .....

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque)

TAPIE (PIERRE, EDMOND) - La Rifamycine. Contribution à son étude expérimentale. — Paris, Imp. R. Foulon et Cie, 1962, *in*-8°, XIV-68 *p.*, 7 *fig.*, 32 *tbl.*

(*Thèse Médec.* (*Etat*), *Paris*, 1962, *N°* .....).

TAPIE (PIERRE, EDMOND) - La Rifamycine. Contribution à son étude expérimentale. — Paris, Imp. R. Foulon et Cie, 1962, *in*-8°, XIV-68 *p.*, 7 *fig.*, 32 *tbl.*

(*Thèse Médec.* (*Etat*), *Paris*, 1962, *N°* .....).

TAPIE (PIERRE, EDMOND) - La Rifamycine. Contribution à son étude expérimentale. — Paris, Imp. R. Foulon et Cie 1962, *in*-8°, XIV-68 *p.*, 7 *fig.*, 32 *tbl.*

(*Thèse Médec.* (*Etat*), *Paris*, 1962, *N°* .....).

TAPIE (PIERRE, EDMOND) - La Rifamycine. Contribution à son étude expérimentale. — Paris, Imp. R. Foulon et Cie, 1962, *in*-8°, XIV-68 *p.*, 7 *fig.*, 32 *tbl.*

(*Thèse Médec.* (*Etat*), *Paris*, 1962, *N°* .....).

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1962 **THÈSE** N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Pierre, Edmond TAPIE

Interne de l'Institut Pasteur de Paris

Né le 21 Mai 1931, à Chatou (Seine-et-Oise)

Présentée et soutenue publiquement le 20 novembre 1962

LA RIFAMYCINE

*

CONTRIBUTION A SON ETUDE EXPERIMENTALE

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Président : M. R. GARCIN, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1962

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Fey (B.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN : Léon BINET, *Membre de l'Institut*

1er ASSESSEUR : Jean VERNE — 2e ASSESSEUR : Gaston CORDIER

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) PROFESSEURS TITULAIRES :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.), SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Educat. phys. et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	N...
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIÈVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.), BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	DOGNON (A.), DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	CONTE (M.)

b) PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL :

Biochimie médicale	DESGREZ (P.), POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Parasitologie	BRUMPT (L.C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	Redon (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	Mouquin (M.)
Cliniques chirurgicales : *Beaujon* : Lortat-Jacob (J.-L.) — *Cochin* : Léger (L.) — *Hôtel-Dieu* : Patel (J.) — *Pitié* : Cordier (G.) — *Saint-Antoine* : Gosset (J.) — *Salpêtrière* : Sicard (A.) — *Tenon* : Olivier (Cl.).	
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	Fèvre (M.)
Clinique chirurg. orthopédique et réparat. (Cochin)	Merle d'Aubigné (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	Gaudart d'Allaines (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	Mathey (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	Decourt (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	Lamy (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	Funck-Brentano (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilit. (St-Louis)	Degos (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	Cathala (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	Mollaret (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	Delay (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	Hamburger (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	Marchal (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	Castaigne (P.)
Cliniques médicales : *Boucicaut* : Lenègre (J.) — *Broussais* : Soulié (P.) — *Cochin* : Justin-Besançon (L.); Brouet (G.) — *Hôtel-Dieu* : Bariéty (M.) — *Lariboisière* : Sèze (S. de) — *Pitié* : Dreyfus (G.) — *Saint-Antoine* : Kourilsky (R.).	
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	Debray (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	Gennes (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	Derot (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	David (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	Garcin (R.)
Cliniques obstétricales : *Baudelocque* : Lacomme (M.) — *Foch* (Suresnes) : Merger (R.).	
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	Varangot (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	Renard (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	Aubry (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	Lelong (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	Marie (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)	Bernard (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	Michaux (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	Coste (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	Dechaume (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	Roux (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	Lemaire (A.)
Clinique toxicologique	Gaultier (M.)
Clinique traumatologique	Padovani (P.)
Séméiologie médicale	Domart (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	Poilleux (F.)
Clinique urologique (Necker)	Couvelaire (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	Turpin (R.)

b) Professeurs a titre personnel :

Médecine	Bour (H.), Lhermitte (F.), Pequignot (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

Anatomie :
MM. Cabrol (C.); Couinaud (C.); Gillot (C.); Olivier (G.).

Anatomie pathologique :
Mlle Gauthier-Villars (P.), *pr. s. ch.* ; MM. Abelanet (R.); Busser (F.); Chomette (G.); Gouygou (Ch.), *m. conf.* ; Nezeloff (Ch.); Orcel (L.); Paillas (J.).

Anesthésiologie :
MM. Kern (E.); Vourc'h (G.).

Bactériologie :
MM. Barbier (P.); Christol (D.); Le Minor (L.); Tournier (P.).

Biochimie médicale :
MM. Baulieu (Et.), *m. conf.* ; Bourillon (R.); Cartier (P.); Dreyfus (J.-Cl.); Gonnard (P.); Kruh (J.); Jérome (H.).

Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports : M. Plas (F.).

Carcinologie :
MM. Boiron (M.); Denoix (P.); Mathé (G.); Seligmann (M.).

Dermato-Syphiligraphie :
MM. Civatte (J.); Duperrat (B.).

Electro-Radiologie :
M. Ledoux-Lebard (G.).

Hématologie :
MM. Bessis (M.); Bilski-Pasquier (G.); Dausset (J.); Duhamel (G.).

Histologie :
MM. Coujard (R.), *pr. s. ch.* ; Marois (M.); Racadot (J.).

Hydrologie :
MM. Besançon (F.); Cornet (A.).

Hygiène :
MM. Boyer (J.), *pr. s. ch.* ; Blancher (G.); Mlle Corre-Hurst (L.); M. Sapin-Jaloustre (H.).

Maladies infectieuses :
MM. Bastin (R.); Dupont (V.).

Médecine légale :
MM. Derobert (L.), *pr. s. ch.* ; Fournier (E.); Gueniot (M.); Hadengue (A.).

Médecine du travail : M. Albahary (C.).

Neuro-chirurgie : M. Pertuiset (B.).

Obstétrique :
MM. Granjon (A.); Hervet (E.); Le Lorier (G.); Lévy (J.); Morin (P.); Musset (R.); Robey (M.); Senèze (J.); Sureau (C.); Thoyer-Rozat (J.).

Ophtalmologie :
MM. Brégeat (P.); Dubois (A.); Saraux (H.).

Orthopédie :
MM. Judet (R.); Meary (R.); Postel (M.); Ramadier (J.).

Oto-rhino-laryngologie :
MM. Debain (J.); Pialoux (P.).

Parasitologie :
MM. Golvan (Y.); Lapierre (J.).

Pathologie chirurgicale :
MM. Barcat (J.); Binet (J.-P.); Cauchoix (J.); Cerbonnet (G.); Chatelin (C.-L.); Dubost (Ch.); Dubost (Cl.); Faurel (J.); Flabeau (F.); Garbay (M.); Garnier (H.); Gaudart d'Allaines (Cl. de); Germain (A.); Lataste (J.); Lévêque (B.); Loygue (J.); Mercadier (M.); Natali (J.); Pellerin (D.); Perrotin (J.); Robert (H.); Thomeret (G.).

Pathologie exotique : M. Schneider (J.).

Pathologie expérimentale :
MM. Benhamou (J.-P.); Berthaux (P.); Boivin (P.); Crosnier (J.); Hartmann (L.); Lœper (J.); Maurice (J.); Mikol (Cl.); Richet (G.).

Pathologie médicale :
MM Aussannaire (M.); Bouvier (J.); Bouvrain (Y.); Bricaire (H.); Brissaud (H.); Brocard (H.); Buge (A.); Catinat (J.); Chrétien (J.); Cobi entz (B.); Contamin (F.); Coury (C.); Etienne (J.-P.); Frezal (J.); Fritel (D.); Hennequet (A.); Himbert (J.); Housset (E.); Laroche (Cl.); Lesobre (R.); Macrez (C.); Moreau (L.); Nick (J.); Royer (P.); Tourneur (R.); Wolfromm (R.).

Pédiatrie-Puériculture :
MM. Joseph (R.); Lafourcade (J.); Lepercq (G.); Mande (R.); Mozziconacci (P.); Polonovski (C.); Rossier (A.); Vialatte (J.).

Pharmacologie :
MM. Boissier (J.); Lechat (P.).

Physiologie :
MM. Barres (G.); Dejours (P.); Durand (J.); Girard, *m. conf.* ; Hugelin (A.); Scherrer (J.).

Physique médicale :
MM. Chanteur (J.); Gougerot (L.), *m. conf., pr. s. ch.* ; Gremy (F.), *m. conf.* ; Milhaud (G.); Pellerin (P.); Roucayrol (J.-Cl.); Tubiana (M.), *m. conf.*

Pneumo-phtisiologie :
MM. KREIS (B.); MEYER (A.); RENAULT (P.).

Psychiatrie : M. PICHOT (P.).

Psychiatrie infantile :
MM. DENIKER (P.); DUCHÉ (D.); FLAVIGNY (H.); LAPRESLE (J.).

Rhumatologie : M. DELBARRE (F.).

Stomatologie :
M. CERNÉA (P.); Mme CHAPUT (A.), *m. conf. agr.* ; M. GRELLET (M.).

Thérapeutique :
MM. CHASSAGNE (P.); LAMOTTE (M.); MARCHE (J.).

Urologie :
MM. AUVERT (J.); MOULONGUET (A.); QUENU (L.).

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

Anatomie : M. DEBEYRE (J.).

Clinique chirurgicale :
MM. ABOULKER (P.); AMELINE (A.), *pr. s. ch.* ; VERNE (J.-M.).

Clinique médicale :
MM. PERRAULT (M.); RAMBERT (P.); THIEFFRY (S.).

Clinique obstétricale :
MM. GRASSET (J.); MAYER (M.).

Clinique ophtalmologique :
MM. DESVIGNES (P.); OFFRET (G.).

Clinique oto-rhino-laryngologique :
M. MADURO (R.).

Clinique pédiatrique et puériculture :
M. LAPLANE (R.).

Clinique psychiatrique : M. BARUK (H.).

Clinique urologique : M. KUSS (R.).

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie . . . . . M. HAUDUROY (P.), *prof. sans chaire*

Pathologie chirurgicale . . . . . M. RUDLER (J.), *prof. sans chaire*

V. — CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

M. BOLTANSKI (E.) — M. LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté . . . . M. LENA (J.)

Secrétaire principal . . . . . Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque, Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine . . . . . M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateur . . . . . Mlle DUMAITRE (P.)

Bibliothécaires . . . . . Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA FEMME

A MES PARENTS ET BEAUX-PARENTS

A MES AMIS

A Monsieur le Professeur R. GARCIN

Professeur de Clinique Neurologique
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de la Salpêtrière
Membre de l'Académie de Médecine

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

A MES MAITRES D'EXTERNAT
DU CENTRE HOSPITALIER DE TOURS

Monsieur le Professeur ARON
Doyen de la Faculté de Médecine de Tours

Monsieur le Professeur HUSSEINSTEIN
Professeur de Clinique Chirurgicale

Monsieur le Professeur BILLARD
Chirurgien de l'Hôpital de Tours

Monsieur le Professeur BONNIN
Médecin-Chef de la Clinique de Pneumo-Phtisiologie

Monsieur le Professeur NEEL

Monsieur le Docteur BAUDOIN

A Monsieur le Professeur J. TREFOUEL

Directeur de l'Institut Pasteur
Membre de l'Institut
Membre de l'Académie Nationale de Médecine

A Monsieur le Docteur MARNEFFE

Sous-Directeur de l'Institut Pasteur

A Monsieur le Docteur AUBLANT

Secrétaire Général de l'Institut Pasteur

A Monsieur le Docteur R. MARTIN

Médecin-Chef de l'Hôpital de l'Institut Pasteur
Officier de la Légion d'Honneur
Membre de l'Académie Nationale de Médecine

En témoignage de notre respectueux et fidèle attachement pour le précieux enseignement qu'il nous a constamment prodigué.

A Monsieur le Docteur SUREAU

Médecin de l'Hôpital de l'Institut Pasteur
Chevalier de la Légion d'Honneur
Docteur ès Sciences

Qui nous a suggéré ce travail et que nous ne saurions trop remercier des conseils éclairés et affectueux qu'il nous prodigua pendant notre internat.

A Monsieur le Docteur CHABBERT

Chef de Laboratoire de l'Hôpital de l'Institut Pasteur

Que nous remercions de nous avoir guidé dans ce travail et d'avoir bien voulu nous communiquer les résultats de ses travaux.

A Monsieur le Docteur A. de LAVEDAN de CASAUBON

Médecin de l'Hôpital Pasteur

Qui nous a accueilli avec tant de bienveillance dans son Service.

A Messieurs les Docteurs J. BERROD et L. MARTIN

Qui nous ont fait bénéficier de leur expérience et dont l'amitié fut toujours précieuse.

A Monsieur le Docteur R. LE CANUET

Radiologiste de l'Hôpital Pasteur

A Monsieur le Docteur AUSSAGE

Radiologiste de l'Hôpital Pasteur

A MES CAMARADES D'INTERNAT

A Monsieur GERBAUD

ET

A TOUS MES AMIS DU LABORATOIRE

Auxquels j'adresse un sincère et cordial merci.

AUX SŒURS HOSPITALIÈRES
DE SAINT-JOSEPH-DE-CLUNY

INTRODUCTION

L'Hôpital de l'Institut PASTEUR, dirigé par le Docteur René MARTIN, sert souvent de champ d'expérimentation pour de nombreux antibiotiques.

Au cours de notre Internat, il nous a été proposé d'étudier la RIFAMYCINE.

C'est un antibiotique, isolé en 1959 en Italie, par P. SENSI, P. MARGALITH et M.T. TIMBAL et utilisé en Italie depuis 1962.

Grâce aux travaux du Docteur Y. CHABBERT et de ses collaborateurs, nous avons pu expérimenter la Rifamycine *in vitro*. Nous avons ensuite étudié son action clinique dans les Services des Docteurs René MARTIN et Bernard SUREAU.

Nous avons aussi constater la haute activité bactériologique de la Rifamycine sur les germes Gram-positifs et son efficacité clinique.

Nous remercions le Laboratoire LEPETIT et tout particulièrement le Docteur ALTAR, qui a bien voulu nous conseiller dans l'élaboration de ce travail, et mettre à notre disposition la Rifamycine qui nous était nécessaire.

CHAPITRE PREMIER

ETUDES GENERALES

I. — ORIGINE

Lors de prélèvements de sols effectués en 1958, dans le Var, à Saint-Raphaël, à 200 m de la côte et à 50 m d'altitude, il a été isolé un champignon dont les caractères morphologiques et biologiques sont tels qu'il n'a pas pu être rattaché à une espèce connue. Il a été dénommé *Streptomyces mediterranei.*

A partir de cultures de ce nouveau champignon, P. Sensi, P. Margalith et M.T. Timbal ont réussi à isoler un antibiotique dénommé RIFAMYCINE dont les études expérimentales ont rapidement montré l'intérêt :

— faible toxicité ;

— haute activité *in vitro* contre les germes Gram positif et contre le bacille tuberculeux.

L'étude chromatographique de la Rifamycine a permis d'isoler cinq composants désignés par les lettres A, B, C, D, E.

A l'opposé des autres constituants : A, C, D, E, la Rifamycine B est aisément extraite à partir de ce complexe grâce à sa bonne stabilité, à son caractère acide et à la haute solubilité de ses sels neutres.

En partant de cette Rifamycine B, la recherche de la plus faible toxicité expérimentale et de la plus grande activité anti-microbienne a conduit à l'isolement de la Rifamycine SV dont le sel sodique représente la forme commercialisée actuelle de la Rifamycine.

Le *tableau I* qui suit résume les opérations qui ont permis d'aboutir à la Rifamycine B.

La Rifamycine SV est obtenue par une série de réactions d'oxydation et de réduction à partir de la Rifamycine B.

Le *tableau II* en schématise les étapes.

TABLEAU I

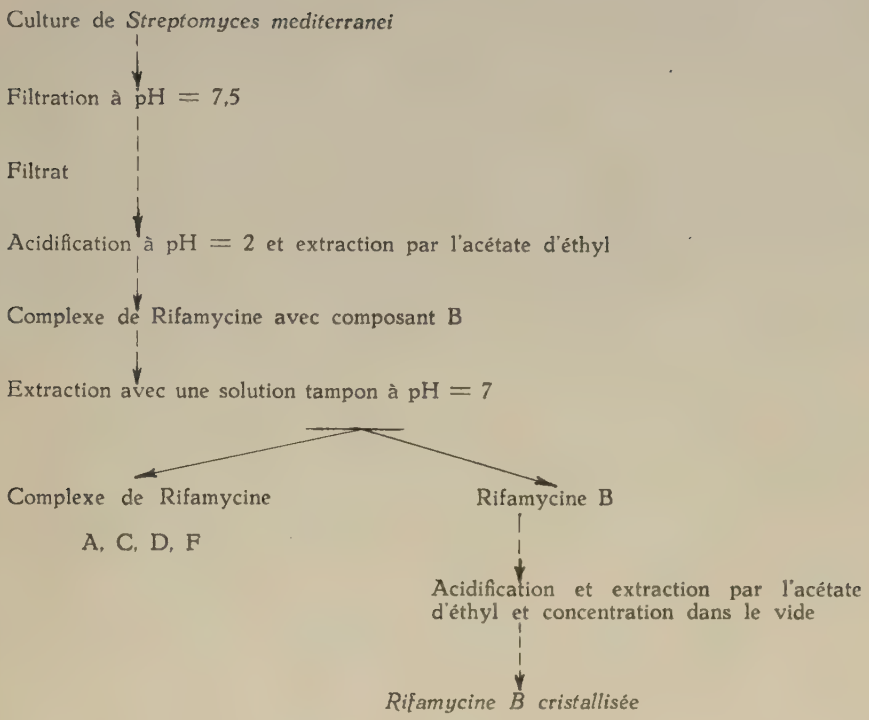
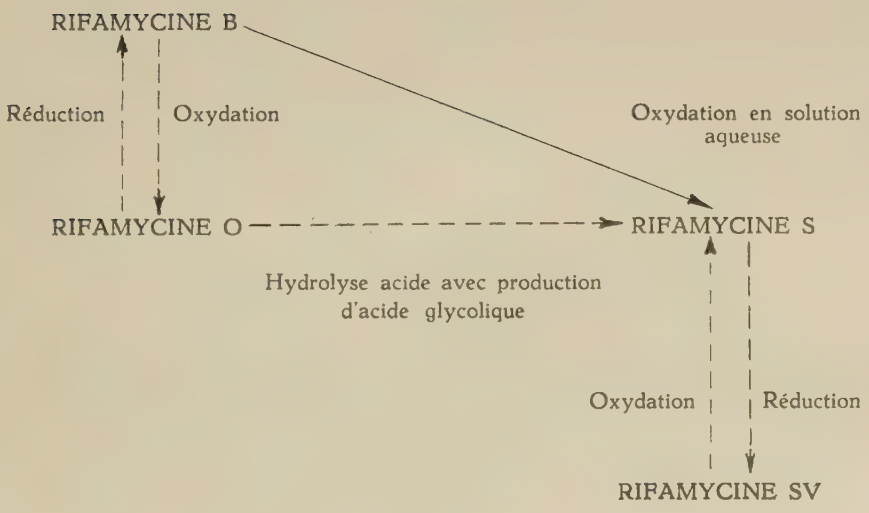


TABLEAU II



II. — PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES

La Rifamycine SV est une poudre micro-cristalline, jaune, un peu orangée, inodore et de saveur amère.

Stable à la chaleur, elle ne se décompose qu'à partir de 150° pour fondre au delà de 300°.

Elle présente un spectre d'absorption ultra-violet avec maximum à 223 mμ, puis à 314 mμ et à 445 mμ dans une solution de phosphate tamponné à pH = 7,3.

L'étude chromatographique, réalisée par P. Sensi, C. Coronelli et B.J.R. Nicolaus, s'est heurtée à certaines difficultés par suite de la facilité de transformation, par oxydation ou réduction de la Rifamycine SV en une ou plusieurs substances du même groupe.

En utilisant la méthode de chromatographie décrite par E. Stalh, il est possible d'obtenir une bonne séparation des différentes Rifamycines : B et O ; S et SV.

La séparation de la Rifamycine B, de la Rifamycine O, et celle de la Rifamycine SV, de la Rifamycine S, est obtenue en dernier lieu par utilisation d'un solvant à base d'acétone (*tableau III*).

Tableau III

— Solvant : acétone
— Matériel : 10 γ Rifamycine en complexe

La Rifamycine SV est un acide monobasique fort dont le pH = 2,7.

Le poids moléculaire serait : 699,77.

L'analyse spectrométrique a permis à P. Sensi et à ses collaborateurs de proposer la formule chimique suivante pour la Rifamycine SV :

$$C_{37} H_{49} NO_{12}$$

Des groupements chimiques ont pu être mis en évidence.

Rifamycine B $C_{39} H_{51} NO_{14}$

- $-COOH$
- $-COH$
- $-COH$
- $-COH$ Groupement phénol
- $-COCH_3$
- $-COCOCH_3$

Rifamycine O $C_{39} H_{49} NO_{14}$

- Groupement lactaire
- $-COH$
- $-COCH_3$
- $-COCOCH_3$

Rifamycine S $C_{37} H_{47} NO_{12}$

- $-COH$
- $-COH$

Rifamycine SV $C_{37} H_{49} NO_{12}$

- $-C=O$
- $-C=O$

En présence d'air et à la température ordinaire, la Rifamycine SV se transforme en Rifamycine S. Après trois mois d'exposition à l'air, on observe la présence de 20 % de Rifamycine S, mais l'activité antibiotique du complexe est peu changée.

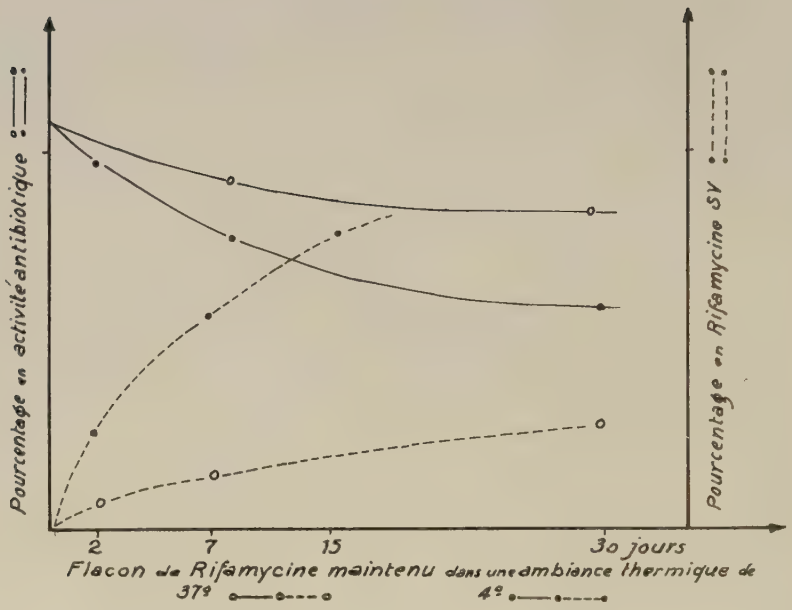
Le *tableau IV* résume les modifications subies par une solution de sel sodique de Rifamycine SV, à la concentration de 1.000 γ/ml, conservée dans un flacon fermé et sous vide (*tableau IV*).

L'adjonction à la solution sodique de Rifamycine SV d'un agent réducteur, tel que l'acide ascorbique, permet de rendre la réaction :

Rifamycine S ⟶ Rifamycine SV irréversible

Ainsi, les solutions aqueuses de Rifamycine SV, sous forme de sel sodique, en présence d'acide ascorbique, conservée sous vide, ne semblent pas se modifier dans le temps, à la température normale d'utilisation (4° - 25°), et conservent ainsi leurs propriétés antibiotiques.

Tableau IV



III. — PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

G. Maffii et ses collaborateurs ont étudié les propriétés pharmacologiques de la Rifamycine SV.

A) ETUDES SUR LA TOXICITE

1) TOXICITE AIGUE

La Rifamycine fut administrée sous forme de sel sodique, en présence d'acide ascorbique, par voie intra-péritonéale, sous-cutanée, intra-veineuse et buccale, à des souris, rats et chiens. Ces animaux furent mis en observation pendant trois jours.

Le *tableau V* montre les valeurs obtenues de LD_{50}, en mg de Rifamycine SV par kg de poids, selon l'animal et la voie d'administration.

G. Maffii a observé que la mort de ces animaux était précédée d'un état de prostration, avec hypoventilation, et surtout d'une coloration jaune des téguments et des muqueuses.

TABLEAU V

Toxicité aiguë de la Rifamycine SV

Animal	*Administration*	*Valeur de LD_{50}* (en mg/kg)
Souris	I.V.	550
	I.P.	625
	S.C.	1.080
	per os	2.180
Rat	I.P.	480
	S.C.	1.120
	per os	2.680
Chien	I.V.	350

2) TOXICITE CHRONIQUE

L'expérience a été effectuée sur des lots de :

a) 10 rats recevant par voie intra-musculaire et sous-cutanée : 300 mg/kg de sel sodique de Rifamycine SV, en solution d'acide ascorbique, pendant trente jours, chaque jour ;

b) 12 rats recevant *per os* :
— pour 6 : 250 mg/kg ;
— et 6 autres : 500 mg/kg de sel sodique de Rifamycine SV chaque jour pendant six mois.

L'examen de ces animaux n'a pas permis de constater de notables modifications histologiques des principaux organes :
— poumons ;
— reins ;
— rate ;
— surrénales ;
et durant toute la durée du traitement, ces animaux présentèrent un comportement et un développement comparables à ceux des animaux témoins.

Localement cependant, tous les animaux présentèrent au niveau des points d'injection des lésions graves avec œdème, induration, nécrose des tissus, qui témoignent de la très mauvaise absorption de la Rifamycine SV administrée en solution pure.

Pour obvier à ces inconvénients, G. CURCI et A. NINNI proposèrent et expérimentèrent avec succès l'association de la Rifamycine SV avec une solution de polyvinyl-pyrrolidones.

Les polyvinyl-pyrrolidones sont des polymères qui présentent la propriété d'absorber, de véhiculer, puis de libérer dans le sang certaines substances qui leur sont associées pour une utilisation parentérale en injection intra-musculaire.

La solution de sel sodique de Rifamycine SV, en présence d'acide ascorbique et de polyvinyl-pyrrolidones, utilisée par voie intra-musculaire, présente une bonne tolérance locale et permet d'obtenir des concentrations hématiques élevées.

Il est possible que la Rifamycine SV soit faiblement liée aux molécules de polyvinyl-pyrrolidones. Elle ne présente ainsi aucune toxicité locale et, une fois que la Rifamycine SV a été véhiculée dans le sang sous la forme de cette combinaison chimique, ce complexe habile se dissocie peu à peu et le médicament est ainsi libéré à des concentrations actives dans le sang et les organes irrigués.

Les polyvinyl-pyrrolidones sont des substances totalement inoffensives et ont été déjà largement expérimentées dans le domaine thérapeutique humain.

L'expérimentation clinique confirme la valeur de cette association.

B) PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES GENERALES

G. Maffii et ses collaborateurs ont étudié les effets pharmacodynamiques obtenus chez des chiens anesthésiés au pento-barbital.

Ils ont noté :

— Une chute de 30 à 50 % de la tension artérielle, très temporaire, puis des doses supérieures à 100 mg/kg.

— L'absence de modification de l'électrocardiogramme, du rythme et de l'amplitude de la respiration.

— L'absence de modification des réponses usuelles cardio-vasculaires et respiratoires à :

— l'éphédrine ;

— l'histamine ;

— l'acétylcholine.

IV. — ABSORPTION CONCENTRATIONS HUMORALES ET DANS LES TISSUS ÉLIMINATION DE LA RIFAMYCINE SV

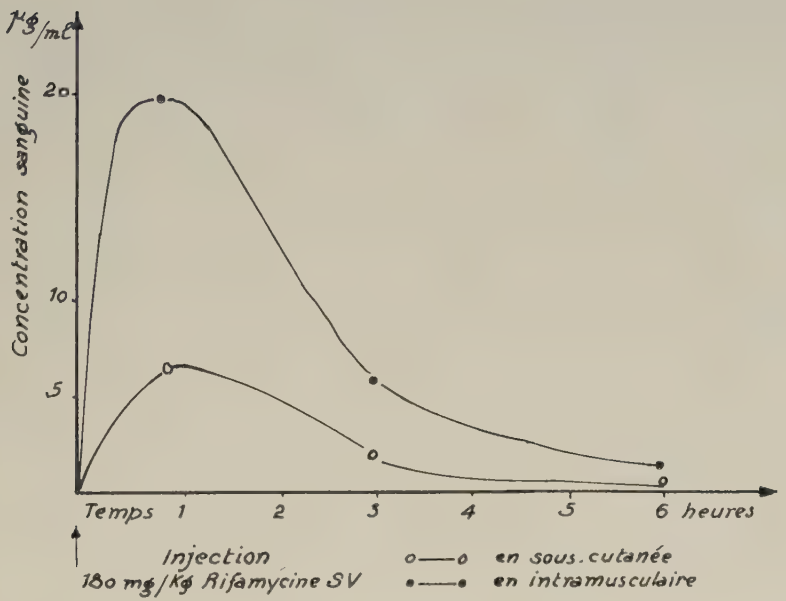
A) ABSORPTION

a) Les travaux de G. Maffii et de ses collaborateurs ont montré que la Rifamycine SV administrée par voie buccale, sous forme de sel sodique, était faiblement et irrégulièrement absorbée.

b) Les recherches de G. Curci et A. Ninni ont confirmé que l'absorption est plus rapide et plus complète par voie intra-musculaire que par voie sous-cutanée.

Ces résultats sont exprimés par les courbes du *tableau VI.*

Tableau VI



D'autres modes d'administration ont été étudiés, en particulier l'administration *in situ,* et aussi l'administration en perfusion intra-veineuse.

Des essais d'aérosols de Rifamycine ont été tentés par certains auteurs, malgré les difficultés liées à la saveur désagréable de ce produit.

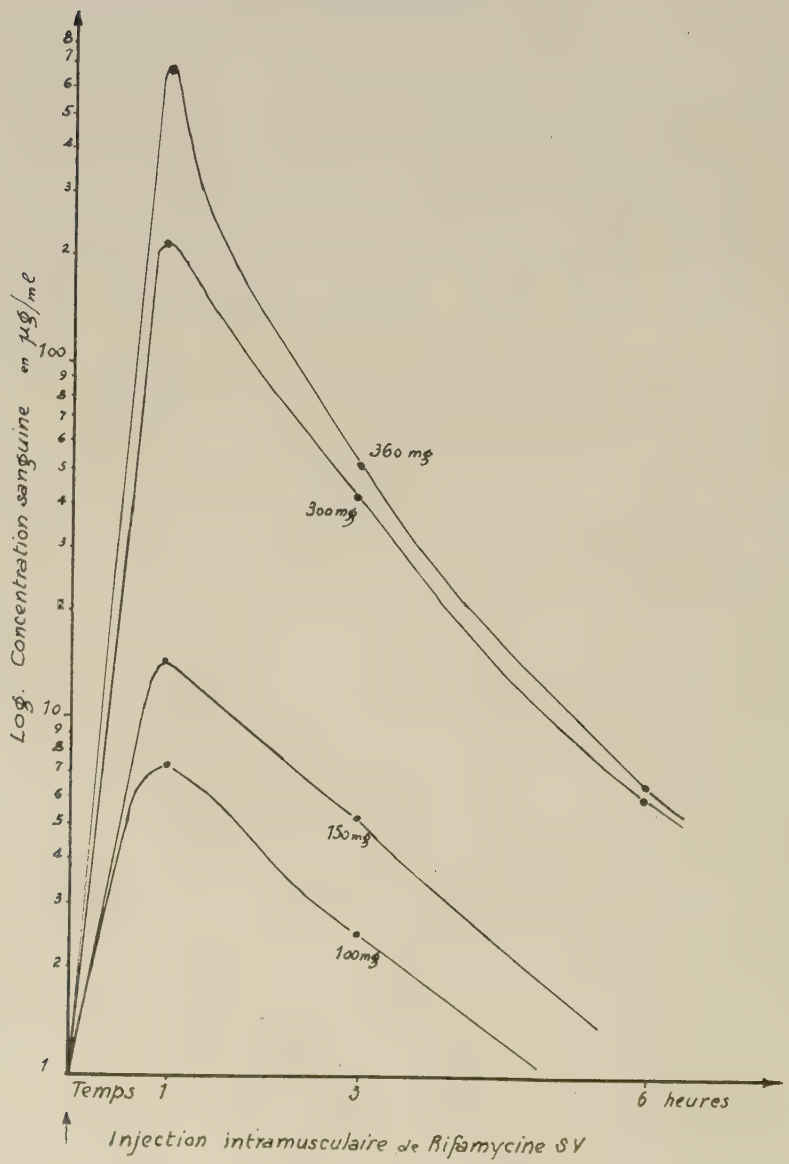
B) CONCENTRATIONS HUMORALES ET ELIMINATION

Au contraire de ce qui se passe avec la plupart des médicaments connus, les concentrations hématiques croissent dans une mesure exponentielle avec l'augmentation de la dose injectée par voie intra-musculaire, lorsque cette dernière dépasse les taux habituellement utilisés.

C'est ainsi qu'une augmentation de la dose de 150 à 300 mg/kg élève le taux sanguin de presque six fois en une heure chez l'homme.

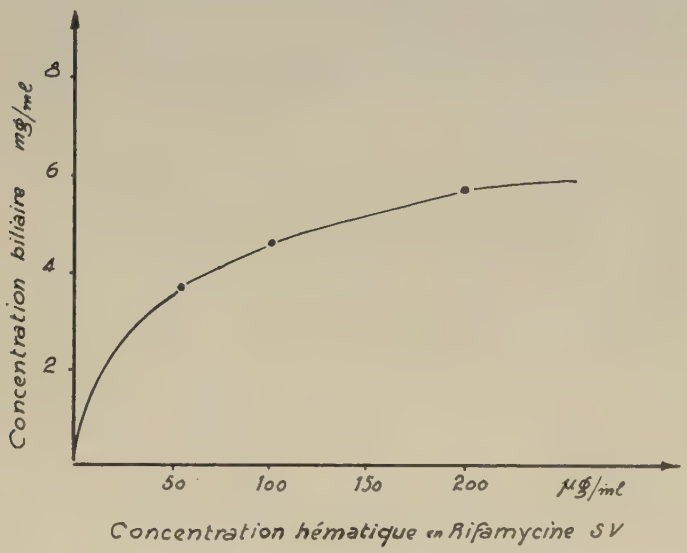
Le *tableau VII* schématise les différents taux sanguins obtenus après injection de Rifamycine à des doses croissantes.

TABLEAU VII



Ce phénomène est dû à l'élimination hépatique qui est en rapport logarithmique inverse avec les concentrations hématiques de l'antibiotique. On observe ainsi à de très fortes concentrations hématiques, un phénomène de saturation de l'élimination biliaire.

TABLEAU VIII



Il semble donc que l'élimination hépatique ne se fasse pas selon un simple processus de filtration, mais beaucoup plus par une excrétion active des cellules hépatiques. Cette hypothèse que nous avançons trouve une confirmation dans l'étude des résultats atypiques et discordants observés chez des sujets dont le fonctionnement hépatique est perturbé.

Il serait très intéressant d'étudier ce mécanisme d'excrétion hépatique par des méthodes analogues à celles utilisées pour la détermination des clearances.

Les auteurs italiens, G. CURCI et ses collaborateurs, ont d'ailleurs montré que l'élimination urinaire ne représente qu'une très faible proportion par rapport à celle liée à l'activité hépatique, mais qu'elle s'accroît considérablement :

— si les doses administrées sont élevées ;

— ou si le fonctionnement hépatique étant déficient, les taux sanguins s'accroissent.

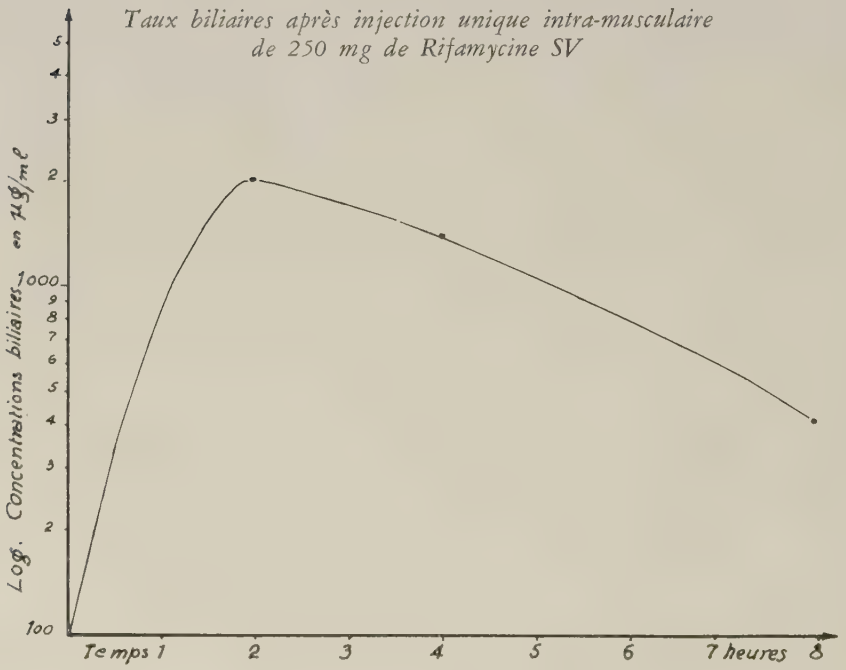
Par ailleurs, nous avons observé quelques anomalies concernant l'élimination urinaire lors de l'administration de Rifamycine SV en perfusion intra-veineuse. Il semble que cette élimination soit plus importante que dans le cas d'administration par voie intra-musculaire de doses donnant des taux hématiques cependant plus élevés.

Des études ultérieures sur le métabolisme de la Rifamycine SV et de ses dérivés au sein de l'organisme permettront de mieux comprendre nos constatations actuelles.

Cette excrétion hépatique est donc l'élément essentiel de l'élimination de la Rifamycine. Celle-ci est très rapide et très importante.

TABLEAU IX

Taux biliaires après injection unique intra-musculaire de 250 mg de Rifamycine SV



Le *tableau IX* met en évidence la haute concentration biliaire en antibiotique après une injection intra-musculaire d'une dose usuelle.

Une telle élimination par voie biliaire est, nous l'avons déjà signalé, liée à l'intégrité du parenchyme hépatique.

Ce fait explique les variations observées chez les sujets sains et les sujets malades hépatiques dans l'étude des taux sanguins.

Reprenant les travaux de S. Furesz et R. Scotti, à Milan, et ceux de G. Curci et A. Ninni qui signalaient l'intérêt de contrôler par une méthode biologique les taux obtenus chez différents sujets, nous avons procédé à une série de dosages de la Rifamycine SV dans le sérum.

Nous avons utilisé, pour effectuer ces dosages, la technique de diffusion en gélose instaurée par Heatley, modifiée par Grave et Randoff, et mise au point par Chabbert.

Le principe de cette technique est le suivant. Sur une surface de gélose ainsi constituée :

— Peptone Uclaf	5 g
— Autolysat de levures Byla	1 g
— ClNa	5 g
— Glucose	0,5 g
— Gélose	10 g
— Eau	1.000 g

dont le pH est voisin de 6 et coulée sur une plaque de verre limitée latéralement de façon à former une mince couche, on procède à un ensemencement régulier avec la souche staphylocoque 209 P.

Sur cette surface ainsi ensemencée, on place, selon un ordre déterminé, une série de disques, type Gautier 110, préalablement imprégnés :

— les uns, de la solution d'antibiotique en une gamme de concentrations connues et décroissantes ;

— les autres, de la solution de travail préparée à partir du sérum.

La comparaison des diamètres d'inhibition des disques permet, par un simple calcul, de connaître ainsi la concentration de l'antibiotique dans le liquide à examiner.

Nous avons ainsi effectué deux séries de dosage.

La première se rapporte aux taux hématiques obtenus une heure, deux heures, quatre heures et huit heures après une injection intramusculaire de 250 mg de Rifamycine SV.

La seconde se rapporte aux taux hématiques obtenus pendant et après une perfusion intra-veineuse de Rifamycine SV.

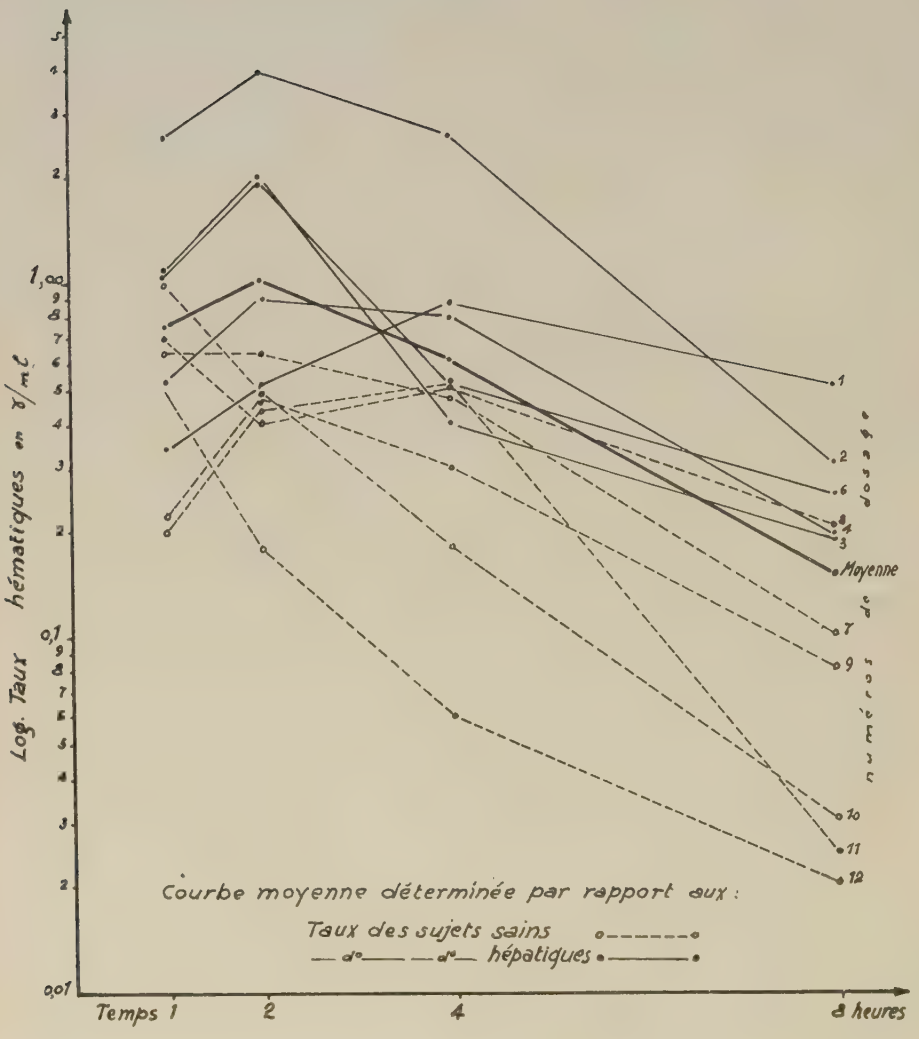
Les résultats obtenus et schématisés dans le *tableau X* montrent une très grande dispersion.

Lorsque l'on classe ces mêmes résultats selon le bilan fonctionnel hépatique des sujets, nous obtenons :

— dans le cas d'atteinte hépatique, des taux très élevés de concentrations sanguines et différents d'un sujet à l'autre ;

— dans le cas d'un sujet sain, des taux beaucoup plus faibles et pratiquement analogues pour tous les sujets.

TABLEAU X



Le *tableau XI* montre le parallélisme observé dans la perturbation des bilans hépatiques avec les taux sanguins de Rifamycine SV après injection intra-musculaire.

Ce parallélisme n'est pas cependant très régulier, et ces irrégularités observées posent le problème du métabolisme de la Rifamycine.

TABLEAU XI

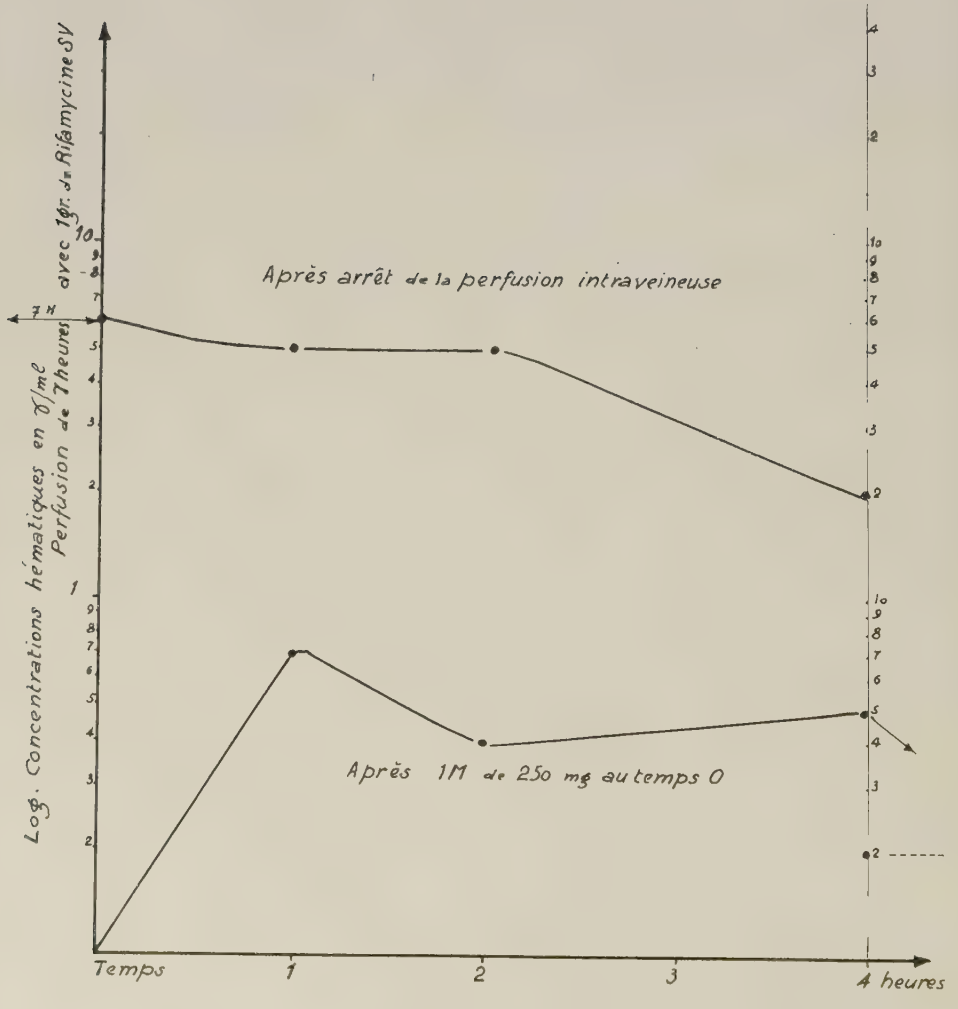
Taux sanguins et bilans hépatiques

Patients n°s	*1*	*2*	*6*	*8*	*7*	*12*
Protides sériques (g ‰)	72	80	72	58	75	72
Cholestérol total (g ‰)	2,30	1,50	0,95	1,60	1,80	1,50
Cholestérol estérifié (g ‰)	1,40	0,90	0,41	0,90	1,20	0,90
Rapport E/T	0,60	0,60	0,43	0,56	0,60	0,60
Test de Gros	+ 1,8	+ 1,4	++	++	0	0
Test de Mac Lagan	< 0,10	< 0,10	0,20	0,20	< 0,05	< 0,10
Test de Hanger	+++	—	++	+++	—	—
Bilirubine (mg ‰)	60	15	100	120	0	0
Taux sanguin (γ/ml)						
— après 1 h	0,34	2,6	1	0,70	0,64	0,50
— après 4 h	0,88	2,6	0,50	0,40	0,50	0,06
— après 8 h	0,50	0,30	0,25	0,20	0,10	0,02
Diagnostic	Angio-cholécystite	Erysipèle sur témoin cirrhotique	Ictère grave cirrhotique	Ictère grave cirrhotique	Syndrome articulaire	Pneumonie

Le *cas n°* 8, par exemple, offre une discordance entre les taux sanguins, presque normaux après injection intra-musculaire, et ceux élevés après administration par perfusion intra-veineuse.

Le *tableau XII* met en évidence cette non concordance observée chez cette patiente atteinte d'un ictère grave post-cirrhotique.

TABLEAU XII



Chez les sujets sains, il est possible de grouper les résultats. Les *tableaux XIII* et *XIV* indiquent les valeurs moyennes obtenues dans ce cas.

TABLEAU XIII

Taux moyens après injection I.M. de 250 mg de Rifamycine SV chez l'adulte sain

	Taux (en γ/ml)
1 heure	0,55
2 heures	0,43
5 heures	0,36
8 heures	0,10
Après l'injection	

TABLEAU XIV

Taux moyens après et pendant une perfusion intra-veineuse de 1 g de Rifamycine SV chez l'adulte sain

	Taux (en γ/ml)
Pendant la perfusion .	0,10 - 0,30
1 heure	0,02
2 heures	0,01
4 heures après la fin de la perfusion	0,01

Ces résultats sont un peu différents de ceux publiés par S. FURESZ et R. SCOTTI et par G. CURCI.

Nous reproduisons dans les *tableaux XIII* et *XIV* les moyennes des taux observés par ces auteurs.

TABLEAU XIII

Taux hématiques moyens après une injection intra-musculaire de 250 mg de Rifamycine SV

(*D'après* G. CURCI)

	Taux (en γ/ml)
1 heure	1,71
2 heures	0,91
5 heures	0,33
8 heures après l'injection	0,07

TABLEAU XIV

Taux hématiques
après une injection intra-veineuse
de 250 mg de Rifamycine SV
(*D'après* G. CURCI)

	Taux (en γ/ml)
1/2 heure	0,15
1 heure	0,08
2 heures	0,01

L'analyse de ces deux derniers tableaux met en lumière un phénomène dont nous ne pouvons pas encore donner d'explication, mais dont nous avons vérifié la réalité lors de ce travail.

Une dose de 250 mg de Rifamycine injectée par voie intra-musculaire donne des concentrations hématiques beaucoup plus élevées et durables que lorsque cette même dose est administrée par voie intra-veineuse.

Tous ces résultats confirment le rôle extrêmement important joué par la cellule hépatique dans le devenir de la Rifamycine au sein de l'organisme.

G. CURCI et A. NINNI ont étudié les taux sanguins et l'élimination urinaire chez des sujets atteints d'ictère viral.

Le *tableau n° XV* résume leurs constatations.

TABLEAU XV

Taux hématiques et éliminations urinaires après administration de 4 mg/kg de Rifamycine SV par voie intra-musculaire pendant et après l'hépatite

Malades	*Taux sanguins* (en γ/ml)			*% d'élimination urinaire*
	1 h	*3 h*	*4 h*	
R. G...	5	6	3	31 %
B. A...				
— Pendant	8	7	4	22 %
— Après	0,6	0,2	—	1 %
R. M...				
— Pendant	7	6	2	32 %
— Après	0,5	—	—	1 %
— P. R...				
— Pendant	10	9	5	11 %
— Après	0,3	—	—	0,8 %

L'ensemble de ces résultats confirme que les taux sanguins obtenus chez les patients sont sujets à de très fortes variations individuelles. Le comportement particulier de l'excrétion hépatique donne des taux sanguins moyens et brefs, une élimination par voie biliaire très élevée et rapide, une élimination urinaire liée à la valeur fonctionnelle du foie.

Son mécanisme n'est pas encore élucidé et des travaux ultérieurs apporteront sans doute des précisions intéressantes sur ce sujet.

C) CONCENTRATIONS DANS LES DIFFERENTS TISSUS

S. Furesz et R. Scotti ont montré qu'après l'administration de doses de 0,500 g à 1 g de Rifamycine SV par voie intra-musculaire, il n'est pas possible de détecter la présence de cet antibiotique dans :

— le liquide céphalo-rachidien ;
— le lait ;
— la salive ;

mais de très hautes concentrations furent notées dans les liquides d'ascite.

La faible concentration de l'antibiotique au niveau des autres compartiments de l'organisme : viscères, tissus osseux, liquides pleuraux, foyers purulents divers, pourrait éventuellement s'expliquer par la combinaison de ce produit aux protéines du sérum.

Si cette combinaison protéinique ne favorise pas la pénétration de l'antibiotique au niveau des foyers purulents en particulier, et au sein des tissus organisés en général, par contre elle retarde de façon notable l'élimination du médicament, alors même que la concentration hématique décroît rapidement.

V. — PRÉSENTATION

La Rifamycine SV est actuellement présentée sous les formes suivantes. Des modifications seront peut-être apportées dans ces formules.

1) *Ampoule Rifamycine SV pour injection intra-veineuse* (lot 62.903) :

— Rifamycine SV sodique	0,500 g
— Propylèneglycol	1,5 ml
— Acide ascorbique	0,06 g
— Bicarbonate sodique : 0,5 pour pH	6,3

— Ethylène-diamino-tétra-acétate disodique ..	0,002 g
— Métabisulfite de potassium	0,006 g
— Eau distillée	5 ml

2) *Ampoule Rifamycine SV pour injection intra-musculaire* (lot 62.902) :

— Rifamycine SV sodique	0,250 g
— Polyvinyl-pyrrolidone	0,300 g
— Acide ascorbique	0,025 g
— Métabisulfite de potassium	0,003 g
— Ethylène-diamino-tétra-acétate disodique ..	0,001 g
— Chlorhydrate de lignocaïne	0,010 g
— Bicarbonate de soude : Q.S.P. pH	6
— Eau distillée	3 ml

Il existe également une forme injectable pour enfant dosée à 0,125 g par ampoule de 1 cm^3.

3) *Poudre de Rifamycine SV pour usage de laboratoire* (lot 955/E) :

Poudre pure.

Nous remercions le Docteur Altar et les Laboratoires Lepetit qui ont bien voulu mettre à notre disposition ces présentations de Rifamycine qui étaient nécessaires pour notre étude.

CHAPITRE SECOND

ACTIVITE ANTI-MICROBIENNE

I. — ÉTUDES BACTÉRIOLOGIQUES

A) MATERIEL ET METHODES

L'activité anti-bactérienne de la Rifamycine SV a été étudiée selon les méthodes pratiquées habituellement au laboratoire de l'Hôpital de l'Institut Pasteur (Docteur Y. CHABBERT).

La Rifamycine SV a été mise à notre disposition sous forme de poudre pure : lot 955/E. Etant donné la bonne solubilité de cet antibiotique dans l'eau, la solution mère a été réalisée en eau distillée à la concentration de γ/ml.

Les disques de Rifamycine, préparés au laboratoire de l'Hôpital Pasteur, sont chargés à 2 γ et libèrent dans 2 ml de milieu liquide 0,5 γ de substance antibiotique.

Les bandes de papier buvard imprégnées à saturation pour la méthode des transferts sur cellophane sont chargées à 100 γ.

Le catalogue des souches étudiées comprend des souches de collections et des souches de staphylocoques pathogènes d'isolement récent.

B) SPECTRE ANTI-MICROBIEN GLOBAL

L'activité bactériostatique pondérale de la Rifamycine sur des souches de collection est résumée par le *tableau XVI*.

La détermination de ce spectre a été effectuée en milieu liquide selon la méthode classique des dilutions successives.

L'analyse de ce tableau montre que cet antibiotique est actif sur les staphylocoques et sur les mycobactéries, souches humaines et bovines.

Les bactéries Gram négatif étudiées ne sont sensibles qu'à de très fortes concentrations d'antibiotique. Mais grâce aux taux très élevés obtenus dans la bile après administration de Rifamycine, l'activité de ce produit sur les affections hépato-biliaires à germes Gram négatif est remarquable.

TABLEAU XVI

Spectre d'activité de la Rifamycine SV sur 50 souches de collection

(*D'après* M.T. TIMBAL)

Staphylococcus aureus	209 P ATCC 6538	0,005
Staphylococcus aureus	ATCC 13301	0,005
Staphylococcus aureus	ATCC 9144	0,0025
Staphylococcus aureus	M 551	0,0025
Staphylococcus albus	ATCC 1228	0,0025
Streptococcus fæcalis	ATCC 10541	0,05
Streptococcus fæcalis	ATCC 7830	0,5
Streptococcus hemolyticus	C 203	0,0025
Streptococcus mastitidis	ATCC 7077	0,025
Streptococcus bovis	ATCC 9809	0,01
Neisseria catarrhalis	ATCC 8476	0,01
Neisseria gonorrhoeoe	ATCC 9826	0,1
Diplococcus pneumonioe	XXVII-I	0,0025
Sarcina lutea	ATCC 9341	0,01
Sarcina subflava	ATCC 7468	0,01
Micrococus flavus	ATCC 10240	0,005
Bacillus subtilis	ATCC 6633	0,075
Bacillus cereus	ATCC 10876	0,25
Bacillus anthracis	M 401	0,05
Clostridium perfringens	ATCC 3826	0,02
Klebsiella pneumoniæ	ATCC 10031	25
Klebsiella pneumoniæ	M 107	100
Escherichia coli Mc Leod	ATCC 10536	50
Aerobactes aerogenes	ATCC 8724	200
Pseudomonas æruginosa	ATCC 10145	50
Pseudomonas fluorescens	ATCC 11251	25
Proteus vulgaris X 19 H	ATCC 881	25
Proteus morganii	ATCC 9237	50
Proteus settgeri	ATCC 9919	50
Shigella somei	ATCC 9290	200
Shigella dysenteriæ	ATCC 9583	50
Shigella flexueri sérotype III	ATCC 11836	25
Salmonella typhi	M 507	150
Salmonella paratyphi	ATCC 9150	> 200
Salmonella shott muelleri	ATCC 9149	> 200

Brucella abortus	ATCC 9183	12,5
Brucella melitensis	ATCC 4309	2,5
Pasteurella pestis	ATCC 97 NIH	10
Brucella melitensis	ATCC 9288	6,2
Mycobacterium ranæ	M 215	2
Mycobacterium phlei	ATCC 10142	0,01
Mycobacterium minetti	M 421	5
Mycobacterium species	607	5
Mycobacterium tuberculis var. *hominis* H 34 RV	ATCC 9360	0,05
Mycobacterium avium bang		0,6
Nocardia astenoïde GBS		50
Candida albicans	ATCC 10231	200
Trichosporum cutandum	ATCC 4155	200
Cryptococcus neoformans	SKF 1110	200
Trichophyton mentographites	ATCC 8754	200

L'activité bactériostatique sur 6 bactéries de collection a fait l'objet d'une étude comparative entre celle de la Rifamycine et celle de 6 antibiotiques usuels.

L'analyse de ce *tableau XVII* montre que la Rifamycine apparaît supérieure à ces antibiotiques usuels et qu'en particulier elle égale et dépasse même l'activité de la Pénicilline sur les bactéries Gram positif.

Par ailleurs, en ce qui concerne les mycobactéries, les résultats obtenus avec la Rifamycine sont très superposables à ceux obtenus avec l'I.N.H.

C) ACTIVITE ANTI-STAPHYLOCOCCIQUE

Des résultats particulièrement intéressants à souligner concernent les souches de staphylocoques. Ces germes sont toujours un sujet d'actualité et occupent une place de choix dans l'étiologie d'infections variées.

Aussi nous a-t-il paru important de grouper les antibiogrammes obtenus sur 55 souches de staphylocoques pathogènes isolés de malades suivis à l'Hôpital de l'Institut Pasteur.

L'analyse de ce *tableau XVIII* montre sans équivoque la valeur de la Rifamycine comparativement à celle de 12 autres antibiotiques dits « anti-staphylococciques ».

TABLEAU XVII

Spectre anti-bactérien, limité à 6 souches, composé de la Rifamycine et de six autres antibiotiques

(*D'après* M.T. TIMBAL)

Souches	*Rifa SV* (en U/ml)	*Pénicilline* (en γ/ml)	*Strepto* (en γ/ml)	*Tétra* (en γ/ml)	*Novo* (en γ/ml)	*Chloro* (en γ/ml)	*1 N 14* (en γ/ml)
Staphylococcus 209 1	0,005	0,005	0,37	0,05	0,05	1	—
Streptococcus fæcalis ATCC 10541	0,05	2,5	25	0,1	0,5	2,5	—
Streptococcus hemolyticus C 203	0,002	0,001	1,5	0,1	0,5	0,75	—
Streptococcus mastitidis ATCC 7077	0,025	0,05	25	0,1	1	1,5	—
Neisseria catarrhalis ATCC 8176	0,01	0,01	0,75	0,05	0,05	0,5	—
Mycobacterium toles colorées H 37 RV	0,05	75	0,37	5	25	10	0,12

TABLEAU XVIII

Antibiogramme concernant 55 souches de staphylocoques pathogènes

Pénicilline	*Streptomycine*	*Tétracycline*	*Erythromycine*	*Chloromycétine*	*Mellicilline*	*P. 12*	*Staphylomycine*	*ZN 6*	*Kanomycine*	*Novobiocine*	*Ristocétine*	*Bifomycine*	*Nombre de souches*	*Pourcentage de cloquetage*
S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	8	14,3 %
R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	14	25,4 %
R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	3	5,5 %
R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	3	5,5 %
R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	9	16,3 %
R	R	R	R	S	R	R	S	S	S	S	S	S	3	5,5 %
R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	5	9,2 %
R	R	R	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	3	5,5 %
R	S	R	S	S	S	S	S	R	S	S	S	S	1	1,8 %
R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	1	1,8 %
R	R	R	R	S	S	S	R	S	S	S	S	S	1	1,8 %
R	S	S	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	1	1,8 %
S	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	1	1,8 %
S	S	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	1	1,8 %
R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	1	1,8 %
Nb de souches résistantes	45	28	24	19	10	4	3	1	1	0	0	0	1	55 souches
% de résistants à chaque antibiotique	81 %	50 %	43 %	34 %	18 %	7,2 %	5,4 %	1,8 %	1,8 %	0 %	0 %	0 %	1,8 %	

Les résultats obtenus par la Rifamycine et par les derniers de ces antibiotiques, tels que Staphylomycine, ZN_6, Novobiocine, Kanamycine et Ristocétine, semblent très analogues.

La Rifamycine se montre ainsi active sur toutes les souches récemment isolées, sauf une.

Cette seule exception concerne un staphylocoque isolé chez une malade traitée deux mois auparavant par 15 g de Rifamycine SV en quinze jours. Nous reparlerons de ce cas particulier et unique dans le paragraphe évoquant le problème des souches résistantes.

Nous avons également cherché à déterminer les taux minima de concentration sur 15 souches de staphylocoques pathogènes isolés de malades.

Cette détermination fut réalisée en utilisant la méthode des stries en gélose. Cette technique consiste à ensemencer, selon un procédé d'inoculum décrit par HEATLEY, une série de boîtes de Pétri dont l'ensemble forme une gamme de concentrations croissantes d'antibiotique.

La lecture d'une boîte permet ainsi de connaître l'activité de l'antibiotique à la concentration connue sur une dizaine de souches déposées selon des stries parallèles.

Le *tableau XIX* résume l'ensemble de ces résultats concernant 15 souches de staphylocoques.

Une souche est résistante. Il s'agit de celle déjà signalée plus haut. Elle ne figure pas sur ce tableau.

TABLEAU XIX

Sensibilité de 15 souches de staphylocoques à la Rifamycine
Méthode des stries

Concentration en γ/ml de Rifamycine dans les boîtes de Pétri	*Nombre de souches inhibées après*	
	24 h	*48 h*
0,015	10	4
0,007	4	4
0,003		5
0,0015		1

D) FACTEURS INFLUENTS SUR L'ACTIVITE ANTIBIOTIQUE DE LA RIFAMYCINE SV

1) EFFET DU pH

L'étude comparative des diamètres d'inhibition par la méthode des dosages sur gélose à pH différents montre que la Rifamycine est légèrement plus active dans un milieu à pH = 7.

2) EFFET DU SERUM

L'activité bactériostatique et bactéricide de la Rifamycine SV est faiblement modifiée en présence de sérum et en particulier de sérum de bœuf, ainsi que le montre le *tableau XX*, indiquant les concentrations minima inhibitrices en γ/ml. La souche utilisée est le staphylocoque 209 P.

TABLEAU XX

Effets du sérum sur les concentrations minima inhibitrices pour le 209 P

Proportion de sérum	*Sérum humain*	*Sérum de cheval*	*Sérum de bœuf*
10 %	0,005	0,005	0,005
30 %	0,005	0,005	0,010

3) IMPORTANCE DE L'INOCULUM

Il semble que l'augmentation du nombre de germes diminue l'activité de la Rifamycine.

M.T. TIMBAL et ses collaborateurs ont montré que les taux minima d'inhibition variaient peu en fonction d'une augmentation modérée de l'inoculum, mais beaucoup plus en fonction du temps d'incubation de la culture.

Le *tableau XXI* résume leurs constatations.

TABLEAU XXI

Effets de la grandeur de l'inoculum et du temps d'incubation sur les concentrations minima inhibitrices. Souche : 209 P
(*D'après* M.T. TIMBAL)

	Concentrations minima inhibitrices (en μg)		
Grandeur de l'inoculum	24 h	48 h	78 h
3×10^1	0,005	0,005	0,005
3×10^2	0,005	0,01	0,02
3×10^3	0,005	0,02	0,04
3×10^4	0,01	0,02	0,1

E) PROBLEME DES SOUCHES RESISTANTES

Nous avons nous-même vérifié l'existence de phénomènes anormaux lorsque l'on pratique une culture avec un inoculum très riche, même en présence de quantité de Rifamycine supérieure à la concentration minima inhibitrice.

C'est ainsi qu'en utilisant la méthode de Szybalski, nous avons constaté la présence de colonies résistant à des concentrations supérieures à celle qui inhibe l'ensemble de la population. Le pourcentage de ces colonies est anormalement élevé, mais leur résistance ne paraît pas stable.

Une étude détaillée de ce phénomène serait nécessaire.

Les trois clichés présentés dans ce travail illustrent ces constatations.

Il nous faut ici signaler à nouveau l'existence de la seule souche de staphylocoque trouvée d'emblée résistante à la Rifamycine SV et à la Pénicilline, mais sensible à tous les autres antibiotiques envisagés dans notre étude.

Cette souche provient d'une collection purulente des parties molles de la fesse, chez une patiente qui avait reçu deux mois auparavant des doses importantes de Rifamycine.

La résistance de cette souche s'est révélée être irréversible.

L'absence de cas analogues, dans notre étude et dans celles des auteurs italiens, ne nous permet pas d'interpréter cette constatation.

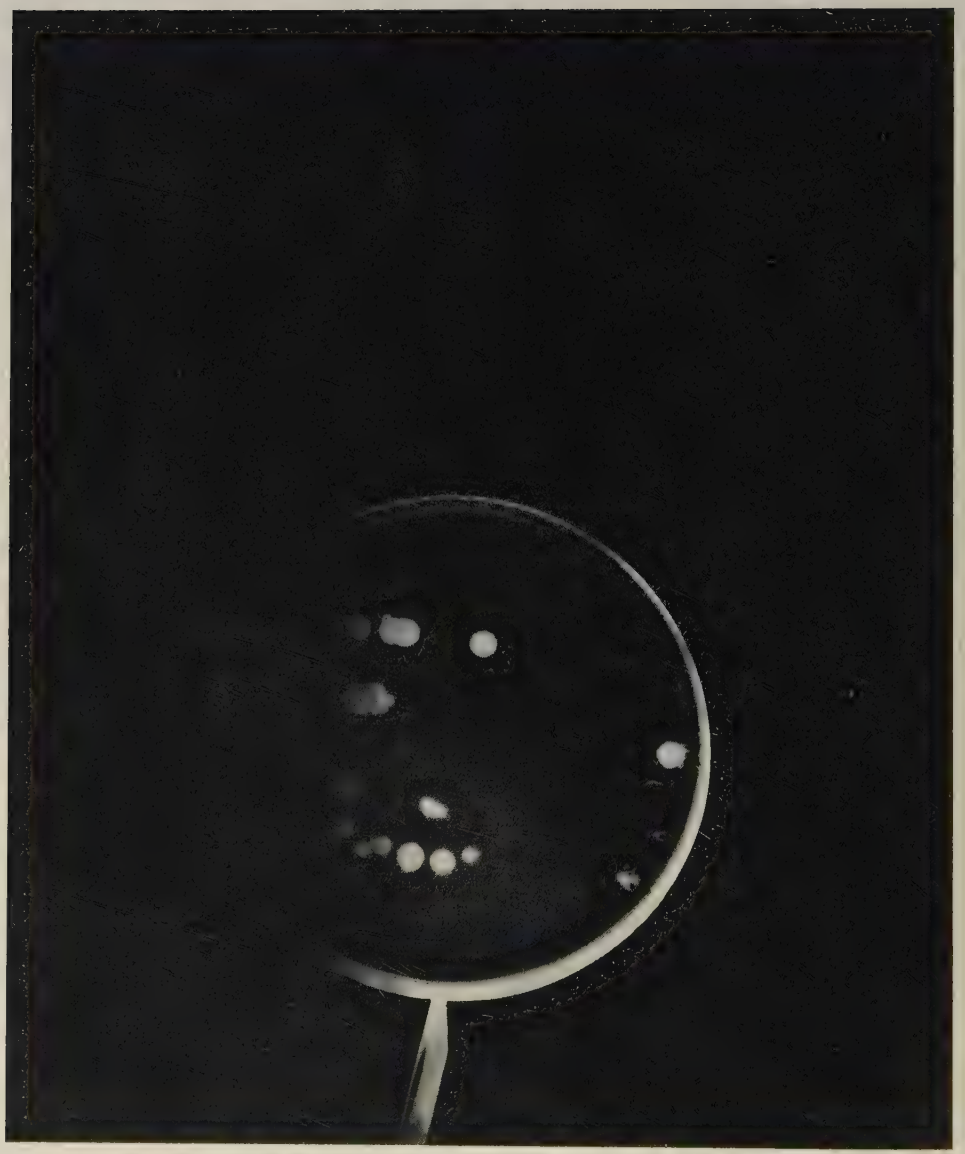
Ce problème des résistants a d'ailleurs fait l'objet de travaux de M.T. Timbal et de ses collaborateurs.

Utilisant la méthode des transferts d'inoculum de 10^4 germes par ml sur milieux nutritifs toutes les vingt-quatre heures, ces auteurs ont obtenu après cinq transferts des souches résistantes à une concentration de 100 γ/ml d'antibiotique. Ces souches résistantes se révélèrent stables et non réversibles en l'absence de la Rifamycine.

Par ailleurs, la présence de variants résistants, lorsque l'inoculum est très important, a conduit ces auteurs à déterminer le taux de variance d'une souche connue et sensible, telle que le staphylocoque 209 P.

En utilisant la technique de Luria-Delbruck, ces auteurs obtiennent ainsi le taux suivant : $1{,}03 \times 10^{-8}$.

Cette valeur, plus élevée que celle trouvée pour les antibiotiques usuels, en particulier la Pénicilline, confirme l'existence d'un important processus de résistance des germes à la Rifamycine, mais ne l'explique pas.



F) POUVOIR BACTERICIDE

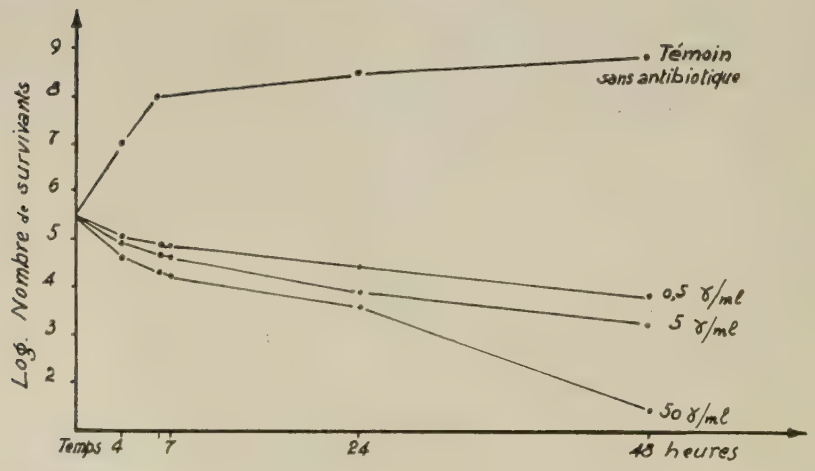
M.T. Timbal et ses collaborateurs ont étudié le pouvoir bactéricide de la Rifamycine SV sur le staphylocoque, souche 209 P. Ils ont utilisé pour ce travail un inoculum contenant 3×10^5 germes par ml, et ont compté le nombre de colonies viables en présence de différentes concentrations de Rifamycine après quatre heures, sept heures, vingt-quatre heures et quarante-huit heures d'incubation de la culture à 37°.

Le *tableau XXII* reproduit les résultats observés par ces auteurs.

Tableau XXII

Action bactéricide de trois concentrations différentes de Rifamycine SV sur le staphylocoque 209 P

(*D'après* M.T. Timbal)



Par ailleurs, ces mêmes auteurs ont étudié l'action bactéricide de la Rifamycine SV sur des colonies en voie de développement. Dans ce travail, l'antibiotique est ajouté aux cultures lorsque celles-ci sont restées quatre heures, sept heures et vingt-quatre heures en incubation à 37°.

Le *tableau XXIII* montre que l'activité bactéricide de la Rifamycine est d'autant plus importante qu'elle s'exerce sur des germes en croissance.

TABLEAU XXIII

Action bactéricide de la Rifamycine sur des colonies en cours de développement de staphylocoque 209 P

(*D'après* M.T. TIMBAL)

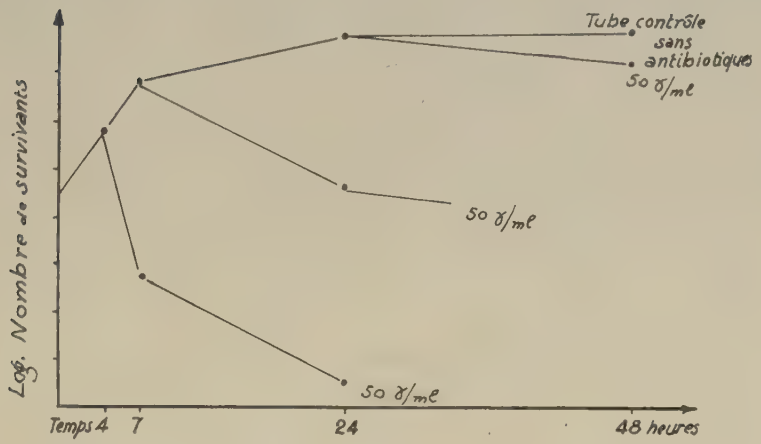
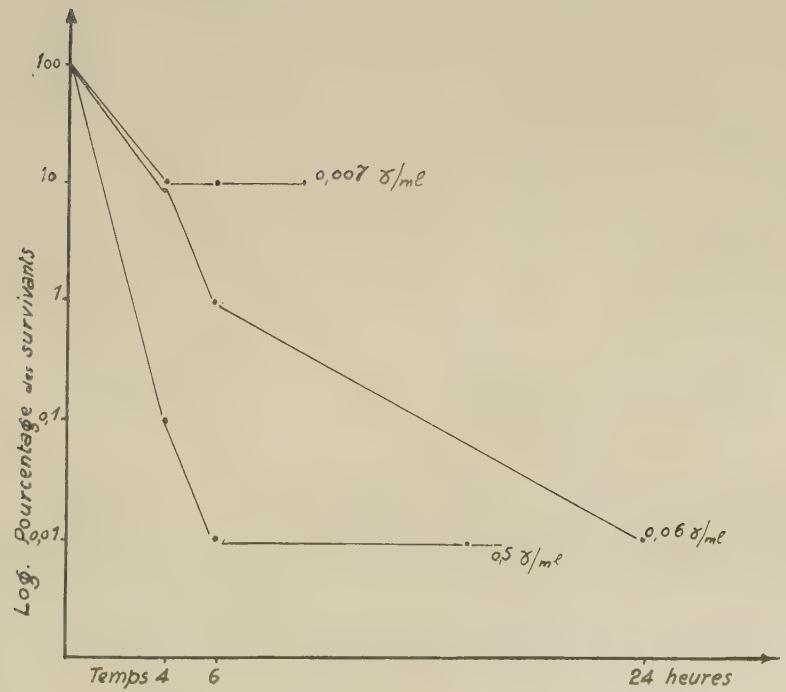


TABLEAU XXIV

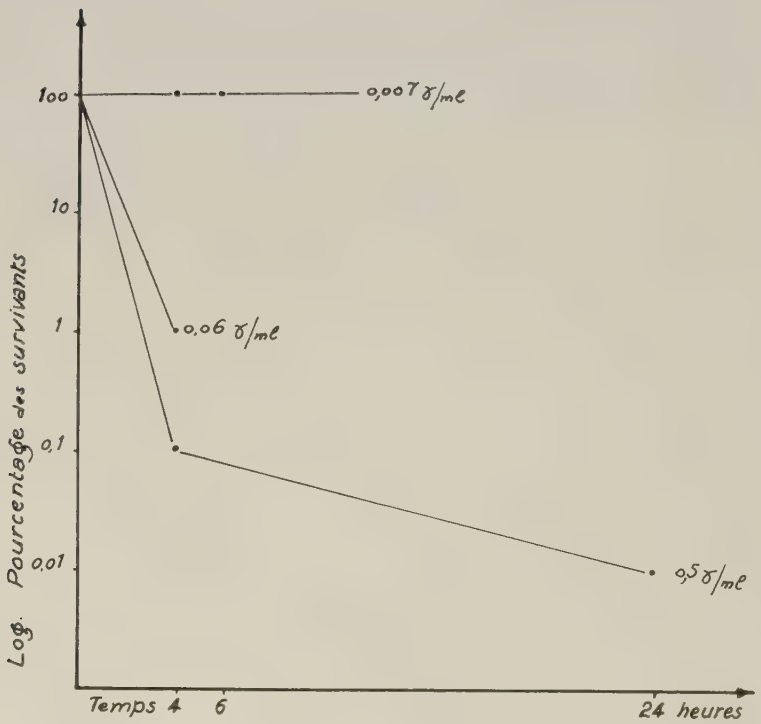
Action bactéricide de trois concentrations de Rifamycine SV sur la souche 209 P



Reprenant partiellement ce travail sur l'action bactéricide de la Rifamycine SV, nous avons étudié sur 8 souches de staphylocoques, provenant de collections et de malades, l'effet de différentes concentrations allant de 0,001 γ/ml à 0,5 γ/ml de Rifamycine SV, après une incubation de quatre heures, six heures et vingt-quatre heures.

TABLEAU XXV

Action bactéricide de trois concentrations de Rifamycine SV sur la souche « Exposito »

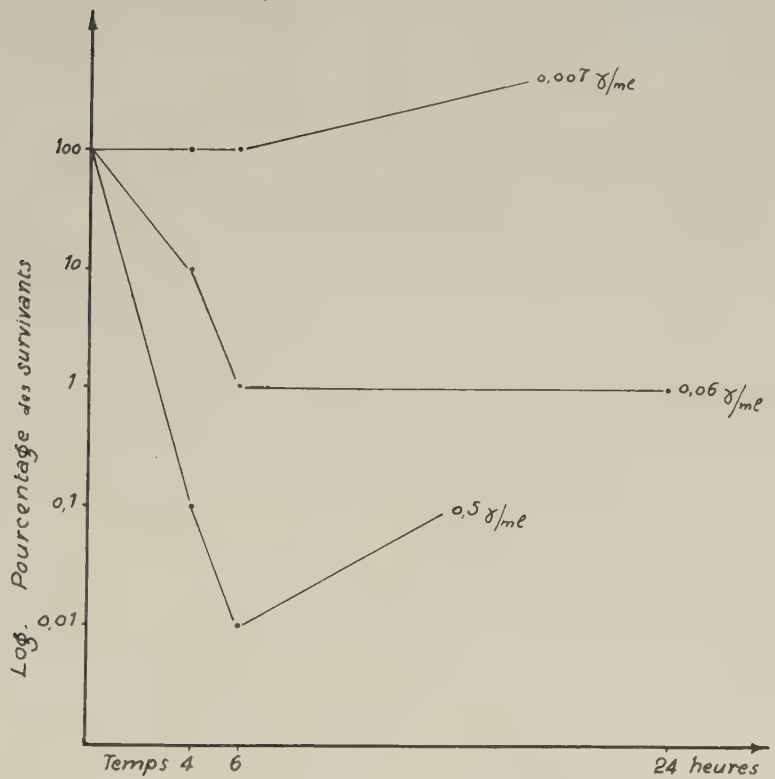


A ces faibles concentrations, de l'ordre de celles qui peuvent être obtenues dans le sang après injection intra-musculaire d'une dose usuelle d'antibiotique, soit 0,500 g à 0,750 g par vingt-quatre heures en deux ou trois injections de 250 mg, nous avons obtenu des résultats différents d'une souche à l'autre.

L'étude des courbes de croissance de trois de ces souches laisse apparaître une activité bactéricide assez rapide mais non totale pour des concentrations doubles ou triples de la concentration minima inhibitrice.

TABLEAU XXVI

Action bactéricide de trois concentrations de Rifamycine SV sur la souche « Paris »



Pour l'une de ces souches, souche « Paris », il semble que l'on puisse envisager un processus de résistance à l'antibiotique dont nous avons plus haut évoqué la complexité d'interprétation.

Les *tableaux XXIV, XXV* et *XXVI* montrent l'action bactéricide de la Rifamycine sur 3 souches de staphylocoques.

G) RESISTANCE CROISEE ASSOCIATION AVEC D'AUTRES ANTIBIOTIQUES

D'après les recherches effectuées par M.T. Timbal sur les résistances croisées, il semble que les souches de staphylocoques de collection ou celle provenant de malades, résistantes à certains antibiotiques, soit d'emblée, soit après des transferts successifs en laboratoire, demeurent parfaitement sensibles à ce nouvel agent anti-bactérien.

Les associations de Rifamycine avec d'autres antibiotiques ont été aussi étudiées, en particulier au laboratoire de l'Hôpital de l'Institut Pasteur.

Mais comme le font remarquer beaucoup d'auteurs, les phénomènes produits par une association d'antibiotiques sont complexes.

Ils varient considérablement en fonction du temps d'incubation, de la concentration des antibiotiques mis en présence et enfin de la souche microbienne qui sert à l'expérimentation.

Des différentes études effectuées, soit par la méthode de Dye, soit par la méthode des transferts sur cellophane, il semble que la Rifamycine présente :

a) Un effet additif avec :
- — la Kanamycine ;
- — la Bacitracine.

b) Une légère synergie avec :
- — la Novobiocine ;
- — le ZN_6.

Les associations avec les autres antibiotiques seraient indifférentes ou même le plus souvent antagonistes.

L'étude des associations d'antibiotiques avec la Rifamycine a été réalisée en utilisant la méthode de transferts sur cellophane.

Voici le principe de cette méthode.

L'étude d'une association d'antibiotiques sur la bactériostase et la bactéricidie doit combiner des gammes aussi serrées que possible des deux produits à étudier, de façon que chaque concentration de l'un se trouve en présence de la totalité des concentrations de l'autre et inversement.

De telles études peuvent se réaliser par diffusion sur gélose. Une bande de papier buvard, imprégnée à saturation d'un antibiotique X, le fait diffuser dans la gélose selon un gradient logarithmique continu de concentration. En disposant deux bandes, l'une chargée d'un anti-

biotique X, l'autre d'un antibiotique Y, suivant un angle droit, il est possible d'associer complètement les deux gradients des antibiotiques X et Y.

Une fois réalisée la diffusion des deux antibiotiques sur une gélose de base, on applique sur cette dernière une feuille de cellophane dont on a ensemencé la surface avec la souche à étudier.

Après un certain temps de contact, on retire la feuille de cellophane et on l'applique sur une gélose sans antibiotique. Les germes survivants peuvent à nouveau pousser et le seul aspect macroscopique de cette culture permet d'apprécier les effets bactériostatiques et bactéricides de l'association des deux antibiotiques étudiés.

On peut schématiquement observer trois aspects :

Les trois clichés présentés dans ce travail illustrent les associations antagonistes, synergiques, additives de la Rifamycine avec respectivement :

— la Pénicilline P_{12} ;

— le ZN_6 ;

— et la Kanamycine ;

en utilisant le staphylocoque 209 P.

II. — ACTIVITÉ SUR LES INFECTIONS EXPÉRIMENTALES DE LA SOURIS

M.T. Timbal et ses collaborateurs ont étudié l'activité thérapeutique de la Rifamycine SV sur les infections expérimentales de la souris, à cocci Gram positif, à cocci Gram négatif et à bacilles tuberculeux.

Ces travaux confirment :

— la faible activité antibiotique lorsque la voie d'administration est buccale ;

— l'efficacité thérapeutique sur les infections à cocci Gram positifs et tout particulièrement sur les staphylocoques, les streptocoques, les pneumocoques, en administrant l'antibiotique par voie sous-cutanée ou intra-musculaire ;

— l'activité pratiquement nulle sur les affections à germes Gram négatifs.

Enfin, G. Curci et V. Nitti ont montré la haute activité de protection et de guérison de la Rifamycine SV dans les tuberculoses expérimentales de la souris.

CHAPITRE TROISIEME

ESSAIS CLINIQUES

I. — GÉNÉRALITÉS

Depuis le début de l'année 1961, la Rifamycine a été utilisée en Italie, puis en France, dans diverses maladies microbiennes.

Les données pharmacodynamiques et bactériologiques, longuement détaillées par ailleurs, mettent en évidence quelques caractères originaux de ce nouvel antibiotique.

Son spectre d'activité étendu à la majeur partie des germes gram-positifs et tout particulièrement son action sur les staphylocoques pathogènes.

L'action bactériologique et bactéricide a des taux faibles sur ces staphylocoques.

Son élimination par voie biliaire a des taux élevés qui permettent une activité bactéricide sur tous les germes, y compris les germes gram-négatifs.

Nous écarterons volontairement de ce travail, l'activité de la Rifamycine dans le domaine de la tuberculose.

Quatre-vingt-cinq observations de malades atteints d'affections microbiennes diverses représentent la base de ce travail.

En dehors de nos observations personnelles (*cas n*^{os} 9, 10, 12, 14, 20, 26, 32, 33, 35, 36, 37, 38, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 56, 58, 59, 75, 82, 83, 84, 85), nous faisons état de celles recueillies par S. Furesz et G. Casirola (20 cas), et E. Lodigiani (14 cas), et G. Dozio (24 cas).

Nous les remercions d'avoir bien voulu nous autoriser à en faire mention.

II. — VOIES D'ADMINISTRATION POSOLOGIES

En raison du fait que l'administration orale de la Rifamycine SV ne donne pas de taux sanguins appréciables chez le sujet sain et que l'antibiotique a une saveur désagréablement amère, nous n'avons pas utilisé la voie bucale.

L'administration intramusculaire constitue la voie de choix. La dose quotidienne est de 0,500 g à 1,5 g de Rifamycine SV, sous forme de sel sodique en présence de polyvinyl pyrrolidones ; soit encore la dose de 6 à 10 mg/kg et par 24 henres répartie en deux ou trois injections.

Nous avons signalé plus haut la faiblesse des taux hémotiques observés après administration de l'antibiotique par voie intraveineuse. Aussi, celle-ci n'a-t-elle été que très peu utilisée.

Localement, nous avons administré la Rifamycine SV en utilisant indifféremment la présentation en ampoule pour injection intramusculaire ou intra-veineuse.

Suivant les cas rencontrés, nous avons procédé, soit par injection *in situ,* soit par mise au contact de la lésion d'une compresse imbibée d'antibiotique.

III. — EFFICACITÉ CLINIQUE

Si l'on envisage les résultats globaux réunis dans le *tableau n° XXVI,* on remarque les faits suivants :

Dans 56 cas, sur les 85, le résultat a été excellent. La guérison fut obtenue dans les délais très brefs, avec effacement rapide de tous les symptômes cliniques morbides (+++).

Dans 17 autres cas, le résultat fut également bon, mais la guérison fut obtenue de façon moins rapide avec persistance un peu prolongée de certains signes de la maladie (++).

Au total, ces 73 cas représentent des succès de la thérapeutique par la Rifamycine. Ainsi, dans cette étude, ce nouvel antibiotique s'est révélé efficace dans plus de 86 % des cas traités.

Dans 9 cas, le résultat a été, non pas nul, mais incomplet puisqu'une autre thérapeutique dut être substituée à celle de la Rifamycine (±).

Enfin, dans 3 cas, les malades n'ont pas réagi au traitement (0).

L'échec de la Rifamycine est donc :

— partiel dans 10 % des cas ;

— total dans 4 % des cas.

Mais l'exacte appréciation des résultats exige la prise en considération des types cliniques des maladies traitées.

TABLEAU XXVII

Résultats du traitement par la Rifamycine en fonction de l'indication

MALADIES	NOMBRE DE CAS	RÉSULTATS			
		Excellents	*Bons*	*Incomplets*	*Nuls*
I. Affections pleuro-pulmonaires	9	4	4	1	
II. Affections hépato-biliaires	22	17	4	1	
III. Affections dermatologiques	15	9	2	3	1
IV. Affections chirurgicales	30	20	6	3	1
V. Affections diverses	9	6	1	1	1
Totaux :	85	56	17	9	3
		73 soit 85 %		12 soit 15 %	

A) AFFECTIONS PULMONAIRES

Neuf malades ont été traités. Nous avons enregistré un résultat limite et huit succès.

Les maladies traitées sont consignées, avec les résultats obtenus, dans le *tableau n° XXVII.*

Dans l'ensemble, l'apyrexie complète est obtenue en 48 henres dans les pneumopathies simples. Elle ne s'est manifestée qu'après un délai de cinq à dix jours au cours d'infections plus sévères, soit parce que traitées tardivement, soit parce que compliquées.

Les signes fonctionnels sont favorablement influencés dès la chute thermique, et le nettoyage radiologique se fait presqu'au terme de la maladie, vers le dixième jour, peu avant la guérison complète.

Dans tous ces cas la posologie fut identique : 0,500 g de Rifamycine injectée par voie intramusculaire en deux fois. La durée moyenne du traitement fut de sept jours.

L'étude détaillée de ces observations fait apparaître leur similitude, et nous autorise à ne présenter que l'une d'entre elles.

• CAS N° 9 (*Observation personnelle.*)

Bronchopneumonie base droite.

Madame P..., âgée de soixante-dix-huit ans, est entrée dans le Service du Docteur Sureau, le 18 mai 1962, pour une dyspnée importante, douleur de la base droite, expectoration purulente et fièvre élevée à 39°8.

L'examen clinique de cette malade, abèse et para-diabétique, montrait un foyer important de type pneumonique à la base droite, confirmé par l'examen radiologique.

La flore d'expectoration était banale.

L'hémogramme attestait l'importance de cette infection : 15.200 G.B. dont 81 % de polynucléaires.

Mise au traitement dès son hospitalisation avec la Rifamycine : 0,500 g par injections intra-musculaires réparties en deux fois dans la journée, et en y associant une thérapeutique cardio-respiratoires symptomatique, cette malade est apyrétique à la fin du troisième jour de traitement.

Les signes cliniques s'estompent vers le dixième jour.

La guérison complète est obtenue vers le vingtième jour, ainsi que le confirment une radiologie et un hémogramme normaux.

B) AFFECTIONS HEPATO-BILIAIRES

Vingt-deux malades atteints d'affections hépato-biliaires ont été traités par la Rifamycine.

On a enregistré :

— 1 résultat limite ;
— 4 bons résultats ;
— 17 résultats excellents.

Ces succès particulièrement intéressants, lorsque l'on sait la fréquence des germes gram-négatifs dans ces affections, s'expliquent par les hautes concentrations d'antibiotiques obtenus dans la bile. Ces taux très élevés permettent d'agir sur une uore bactérienne très variée, y compris les germes gram-négatifs.

Le résultat limite concerne un cas d'ictère grave (10) dont l'évolution fut irréversible.

TABLEAU XXVIII

Affections pulmonaires traitées par la Rifamycine

Cas	*Diagnostic*	*Age Sexe*	*Dose et durée du traitement*	*Résultats*	*Observations*
1	Pneumonie base gauche	32 M	395 7 j	+++	
2	Pneumonie base droite	50 F	39 6 j	++	Echec de traitement antérieur par tétracycline.
3	Pneumonie sommet gauche avec pleurésie	32 F	82 16 j	±	Echec de traitement antérieur par pénicilline + Streptomycine. Traité six jours après le début de la maladie.
4	Pneumonie base droite	16 M	29 4 j	+++	
5	Pneumonie base gauche	59 M	5,5 g 11 j	++	
6	Broncho-pneumonie	84 M	49 8 j	++	Sujet taré. Hémiplégie + diabète.
7	Bronchite aiguë	87 M	19 2 j	+++	
8	Broncho-pneumonie droite	50 M	39 6 j	+++	
9	Broncho-pneumonie	78	3,5 g	++	

L'administration de Rifamycine permit d'agir efficacement sur le syndrome infectieux surajouté.

Deux bons résultats furent observés dans deux cas de cholecystite, un cas d'hépatite infectieuse et un d'ictère grave. Nous détaillerons plus loin l'observation de ce malade.

La posologie fut dans presque tous les cas : 0,500 g de Rifamycine SV, en injections intramusculaires, réparties en 2 fois dans la journée. La durée moyenne des traitements fut de 10 à 12 jours dans les cholecystites et de 8 jours dans les ictères infectieux.

Dans l'ensemble des cas on observe une rapide chute de la fièvre avec disparition des syndrômes douloureux. L'ictère s'atténue progressivement, et la guérison de ces affections est obtenue vers le quinzième-vingtième jour de la maladie.

En ce qui concerne les hépatites d'origine virale, cas n^{os} 11, 27, 28, 29, 30 et 31, l'activité de l'antibiotique s'est certainement manifestée sur les germes associés, et non sur le virus lui-même.

L'ensemble des observations est consigné dans le *tableau n° XXVIII*. Nous donnons le détail de deux d'entre elles.

• CAS N° 12 (*Observation personnelle.*)

Ictère grave post cirrhotique.

Madame T..., âgée de quarante-huit ans, est entrée dans le Service du Docteur Sureau le 6 mai 1962.

Cette malade, au passé éthylique connu, présentait un tableau gravissime.

Un syndrome de très grande insuffisance hépatique, attestée par un bilan hépatique très perturbé et confirmée par des signes cliniques en rapport :

— une anémie importante par hémorragies viscérales ;
— des troubles nerveux ;
— des signes infectieux accusés ;
— fièvre oscillante, hémogramme avec 39.600 globules blancs dont 75 % en polynucléaires neutrophiles.

Une thérapeutique très énergique, à base de corticothérapie, d'apothérapie et de rééquilibration iavique fut mise en route. Il lui fut associé un traitement antibiotique dont la Rifamycine fut le seul agent.

Il fut ainsi administré 15 g de Rifamycine, à raison de 0,5 g en injections intramusculaires et de 0,5 g en perfusion intra-veineuse de dix heures, tous les jours.

Sous l'effet de cette thérapeutique complexe, on observa une amélioration notable, dont un retour progressif vers des valeurs normales de l'hémogramme, l'obtention d'une apyrexie assez stable.

La Rifamycine a donc joué ici un rôle anti-infectieux non négligeable.

TABLEAU XXIX

Affections hépato-biliaires

Cas	*Diagnostic*	*Age Sexe*	*Modalités de traitement*	*Résultats*	*Observations*
10	Ictère grave secondaire infectieux post-cirrhotique	60 M	I.M. : 5 g I.V. : 10 g en 10 j	±	Myalgie : — apyrexie rapide ; — retour de la F.S. normale ; — disparition des signes locaux ; — évolution : ictère grave irréversible.
11	Hépatite infectieuse bénigne virale	47 M	I.M. : 5 g en 10 j	++	Régression lente de l'ictère.
12	Ictère grave post-cirrhotique	48 F	15 g en 15 j 0,500 I.M. 0,500 I.V.	++	Apyrexie rapide. Retour à une N.F. subnormale. Évolution réversible en cours de l'ictère grave. Par ailleurs : au décours du traitement, abcès à staphylocoque résistant. Voir partie bactériologique.
13	Cholécystite non lithiasique	50 M	I.M. : 3 g en 6 j	+++	
14	Angio-cholécystite non lithiasique	36 M	I.M. : 12 g en 12 j	+++	Echec de traitements antérieurs par antibiotiques.
15	Cholécystite non lithiasique	54 F	I.M. : 5 g en 11 j	+++	
16	Péri-cholécystite	63 F	I.M. : 8 g en 16 j	+++	
17	Angio-cholécystite	63 F	I.M. : 16 g en 12 j	+++	
18	Angio-côlite	71	I.M. :	+++	

19	Angio-cholite	55 M	I.M. : 4 g en 8 j	+ + +	
20	Angio-cholécystite lithiasique	30 F	I.M. : 3,250 g en 6 j	+ + +	
21	Cholécystite lithiasique	58 F	I.M. : 3,5 g en 7 j puis 1,5 g en 3 j	+ +	Rechute après arrêt de traitement.
22	Cholécystite lithiasique	42 F	I.M. : 8 g en 16 j	+ + +	Cholécystectomie.
23	Cholécystite lithiasique	40 M	I.M. : 5 g en 10 j	+ + +	Cholécystectomie sous couverture de Rifamycine + + +.
24	Cholécystite lithiasique	57 M	I.M. : 7 g en 13 j puis 5 g en 10 j	+ + +	Echec antérieur de Pénicilline et Streptomycine. Cholécystectomie sous couverture de Rifamycine + + +. Abcès à pus stérile.
25	*Diagnostic* Ictère après cholécystectomie	32 M	I.M. : 3 g en 6 j	+ + +	Echec antérieure de la Pénicilline. Streptomycine. Sulfamide.
26	Angio-cholécystite aiguë	67 F	I.M. : 7,5 g en 9 j	+ +	Régression lente de l'ictère. Vésicule exclue.
27	Ictère infectieux	54 M	I.M. : 5,5 g en 11 j	+ + +	Echec de la Tétracycline et des Sulfamides.
28	Ictère infectieux	74 M	I.M. : 4 g en 8 j	+ + +	Echec de la Tétracycline et des Sulfamides.
29	Ictère infectieux	56 M	I.M. : 1,5 g en 3 j	+ + +	
30	Ictère infectieux	25 F	I.M. : 5,5 g en 11 j	+ + +	
31	Ictère infectieux	62 M	I.M. : 3 g en 6 j	+ + +	

Dans les *cas n*^{os} 11, 27, 28, 29, 30 et 31, il est vraisemblable que la Rifamycine a été active sur les germes associés et non pas sur le virus.

Cette observation est par ailleurs intéressante, car le 17 juillet 1962, cette malade présenta un très volumineux abcès de la fesse. L'examen bactériologique du pus mit en évidence un staphylocoque sensible à tous les antibiotiques sauf à la Pénicilline et à la Rifamycine.

L'existence de ce germe, le seul qui fut trouvé d'emblée résistant à la Rifamycine, pose un problème qu'il nous est difficile de résoudre.

Y a-t-il une corrélation entre le traitement prolongé et important par la Rifamycine chez cette malade, et la constatation d'une souche résistante s'étant développée près de 40 jours plus tard chez cette même malade ? Ce cas étant unique dans notre étude, nous ne pouvons que le signaler.

• CAS N° 20 (*Observation personnelle.*)

Angiocholecystite lithiasique.

Madame L..., âgée de trente ans, présente une lithiase vésiculaire connue.

Le 23 août 1962, elle souffre d'une colique vésiculaire typique et le tableau clinique confirme le diagnostic : fièvre, contractures et empâtement de la région vésiculaire, présence de sels et pigments biliaires dans les urines, et léger subictère.

Au traitement sédatif fut associé un traitement anti-infectieux par administration de Rifamycine à raison de deux injections quotidiennes de 0,250 g, pendant six jours.

Dès le second jour, on obtient l'apyrexie et dès le troisième jour les signes locaux s'amendèrent.

Le sixième jour, la malade reprenait quelques occupations chez elle.

C) AFFECTIONS DERMATOLOGIQUES

Quinze malades ont été traités par la Rifamycine pour des affections cutanées.

Le traitement par voie parentérale fut utilisé dans 11 cas, et nous avons aussi expérimenté l'usage de cet antibiotique localement, soit isolément, soit associé à la voie d'administration intramusculaire.

Sur cette série de malades, dont le *tableau n° XXX* donne une vue d'ensemble, nous constatons 11 succès et 4 échecs.

La première remarque qui s'impose lors de l'étude de ces résultats est la proportion relativement élevée de succès. Ces affections sont, on le sait, rebelles à l'antibiothérapie. Dans 7 cas, la guérison fut obtenue par administration de Rifamycine, alors que des essais de traitements par d'autres antibiotiques avaient échoués.

La deuxième remarque est l'extrême rapidité d'action de l'antibiotique, en particulier l'obtention d'une régression parfois spectaculaire des signes locaux de l'inflammation.

Un échec semble lié au terrain très déficient de la malade chez laquelle fut d'ailleurs observée une intolérance générale dont nous reparlerons plus loin.

Deux autres échecs peuvent être expliqués par le caractère trop limité et mal vascularisé des lésions en cause : un cas de sycosis et d'acné.

Enfin, le quatrième échec concerne un ulcère variqueux dont la surinfection modérée était à la limite de l'indication thérapeutique.

• CAS N° 32 (*Observation personnelle.*)

Anthrax de la nuque.

Monsieur B..., âgé de vingt-cinq ans, le 18 avril 1962, présente un volumineux anthrax de la nuque. Le terrain est normal. Des céphalées, douleurs locales, une température à 38°5-39°, avec un œdème très important de toute la région, forment ce tableau typique.

Un traitement antérieur par Sultirène et Tifomycine pendant trois jours n'avait apporté qu'une amélioration modérée.

La Rifamycine est prescrite à raison de 0,500 g par jour en deux injections intra-musculaires.

Le résultat est excellent :

— en quarante-huit heures : régression de l'induration et des œdèmes, apyrexie ;

— au quatrième jour : régression de l'anthrax avec élimination des bourbillons ;

— le septième jour : guérison.

La tolérance générale ne fut cependant pas excellente, car on nota le deuxième jour un léger syndrome pseudo-ictérigène.

• CAS N° 40 (*Observation personnelle.*)

Erysipèle de la face.

Sœur O..., âgée de trente ans, est hospitalisée le 12 avril 1962 pour un érysipèle typique de la face. Terrain sans particularité.

Plaque d'érysipèle rouge, luisante et douloureuse. Adénopathies satellites.

Température élevée : 40° avec frissons.

Douleurs vives.

Traitement : Rifamycine SV administrée à la dose de 750 mg par jour en trois injections intra-musculaires pendant six jours.

En vingt-quatre heures : amélioration locale.

En quatre jours : apyrexie et disparition des signes locaux.

La tolérance locale ne fut pas excellente car la patiente accusa des douleurs importantes aux points des injections.

TABLEAU XXX

Affections dermatologiques traitées par la Rifamycine SV

Cas	*Diagnostic*	*Age Sexe*	*Modalités de traitement*	*Résultats*	*Observations*
32	Anthrax	25 M	I.M. : 3,5 g en 7 j	++	Echec antérieur du Sultirène + Tifomycine. Ictère passager le 2e jour.
33	Furonculose	30 M	I.M. : 3 g en 6 j	+++	Echec de toute antibiothérapie antérieure sur le staphylocoque sensible à la majorité des antibiotiques. Pas de rechute constatée un mois après.
34	Furoncle aile du nez chez une diabétique	35 F	I.M. : 3 g en 5 j	+++	Echec antérieur du Sultirène + Tifomycine.
35	Furonculose	33 F	I.M. : 5 g en 10 j	+++	Echec antérieur de la pénicilline. Pas de rechute constatée sept mois après.
36	Sycosis de la barbe	45 M	I.M. : 3 g en 6 j Applications locales	±	Echec. Succès ultérieur d'un autre antibiotique.
37	Acné conglobata	19 M	I.M. : 3 g en 6 j	0	
38	Erysipèle de la jambe chez une hépatique	65 F	I.M. : 2,250 g en 4 j	±	Mauvaise tolérance locale. Effets secondaires. Echec partiel.
39	Erysipèle du bras	37 F	I.M. : 1 g en 2 j	+++	Echec antérieur de la Pénicilline. Incision d'une collection sous-jacente d'un pus stérile

		F	5,250 g en 6 j		
41	Pyodermite	10	I.M. : 1,250 g en 5 j Localement : 1 application quotidienne de 0,250 g	+++	
42	Eczéma infecté sur ulcère de jambe	68 F	I.M. : 2 g en 4 j Localement : 1 application quotidienne de 0,250 g	+++	Echec antérieur du T.A.O. et Sultirène.
43	Ulcère variqueux	70 F	Localement : 2 applications par jour de 0,250 g Durée ?	±	
44	Ulcère variqueux infecté sur terrain diabétique	80 F	Localement : 2 applications par jour de 0,250 g Durée ?	+++	
45	Ulcère variqueux	83 F	Localement : 1 applications 3 fois par jour de 0,250 g Durée ?	+++	Echec antérieur des traitements locaux et généraux. Antibiotiques usuels.
46	Ulcère variqueux	65	Localement : 1 application par jour de 0,250 g Durée ?		

• CAS N° 44 (*Observation personnelle.*)

Ulcère variqueux infecté.

Madame C..., âgée de quatre-vingts ans.

Terrain diabétique.

Ulcère variqueux malléolaire dont la cicatrisation reste partielle malgré l'application de nombreuses thérapeutiques.

Traitement : application d'une compresse imbibée de Rifamycine SV, type ampoule pour usage intra-veineux, 0,500 g, matin et soir.

En dix jours : cicatrisation totale avec disparition des légers phénomènes de surinfection.

D) AFFECTIONS CHIRURGICALES ET POST-CHIRURGICALES

Trente malades ont été traités par la Rifamycine pour des affections chirurgicales diverses. Le *tableau n°* 30 en résume les observations. Nous enregistrons vingt-six succès et quatre échecs.

La posologie moyenne fut de 0,500 g de Rifamycine en 2 injections intramusculaires.

Les quatres échecs, qui nécessitèrent l'emploi d'une autre thérapeutique antibiotique concernent des affections très localisées : gangrène du pied, ongle incarné, phlegmon de la main, abcès jugal.

Dans l'ensemble des cas où les résultats sont bons ou excellents, l'apyrexie complète et l'atténuation des signes locaux inflammatoires furent obtenus en 3 jours au maximum.

Les collections purulentes étaient rapidement en voie de régression et les examens bactériologiques effectués après incision au décours du traitement sont restés négatifs. Il semble qu'il y ait une véritable stérilisation de ces collections purulentes lors de traitement par la Rifamycine.

Enfin, il faut remarquer l'activité exceptionnelle de ce nouvel antibiotique sur des diarrhées sévères observées au décours d'interventions chirurgicales digestives.

Sur nos quatre observations personnelles nous ne citerons que celle concernant une plaie du pied, très délabrée et souillée, chez un homme de 25 ans, et dont le traitement par la Rifamycine, localement et par voie intramusculaire aux doses usuelles, évita l'apparition de toute surinfection (cas n° 56).

E) AFFECTIONS LOCALES ET DIVERSES

Neuf malades ont été traités pour des affections assez diverses. Deux échecs concernent un cas d'arthrite infectieuse qui réagit ultérieurement à de fortes doses de Pénicilline et de corticoïdes.

Dans tous les cas d'ostéites et d'ostéomyélites, après échec de traitement par d'autres antibiotiques, on a observé d'excellents résultats.

Nous détaillons l'une de ces observations.

• CAS N° 77

Monsieur D..., âgé de trente-deux ans, accuse une douleur brutale, exacerbée la nuit au niveau du pied droit. La température s'élève et les signes locaux s'exagèrent.

Une radiographie osseuse montre des altérations évocatrices : raréfaction osseuse de la diaphyse du deuxième métatarsien avec aspect poreux..

Un traitement par la Rifamycine SV, à raison de 0,5 g en deux injections intra-musculaires par jour, fut entrepris.

Dès le sixième jour, les signes cliniques disparurent.

A la fin du traitement, le douzième jour, le contrôle radiologique montra une image de condensation osseuse témoin de la cicatrisation.

F) TOLERANCE LOCALE ET EFFETS SECONDAIRES

Bien que les auteurs qui, jusqu'à présent ont expérimenté la Rifamycine SV, n'aient constaté aucune réaction locale après l'administration par voie intramusculaire, nous devons cependant signaler nos observations personnelles dans les cas n^{os} 35, 38, 40, 42 et 75 de douleurs éprouvées par les patients, vers le 2^{e} et 3^{e} jour du traitement, au niveau des points d'injection. Il convient de noter que ces réactions locales n'ont jamais entraîné un arrêt du traitement. Ces phénomènes disparaissent par diminution des doses injectées et par la prescription de soins locaux usuels.

L'administration par voie intraveineuse et les applications cutanées locales de Rifamycine ont été toujours bien supportées.

Par ailleurs, nous avons observé nous-même dans trois cas, n^{os} 17, 18 et 21, vers le 2^{e} jour du traitement un syndrôme pseudo ictérique : coloration jaune des téguments et des muqueuses, urines colorées avec absence de sels et pigments biliaires.

TABLEAU XXXI

Affections chirurgicales et post-chirurgicales

Cas	*Diagnostic*	*Age Sexe*	*Traitement*	*Résultats*	*Observations*
47	Péritonite compliquée d'ictère après appendicectomie sur appendice gangréné	50 M	I.M. : 8 g en 16 j	+ + +	Résultats remarquables après échec des cyclines.
48	Du foie post-traumatique	19 M	I.M. : 6 g en 12 j	+ +	Echec antérieur des cyclines.
49	Péritonite Appendicectomie	50 M	I.M. : 2,5 g en 5 j	+ + +	Echec antérieur de la Pénicilline + Streptomycine.
50	Péritonite par perforation d'ulcus duodénal	58 M	I.M. : 7,5 g en 15 j	+ + +	Echec antérieur de la Tétracycline.
51	Diarrhée post-opératoire (appendicectomie sur péritonite)	70 M	I.M. : 2 g en 4 j	+ + +	Résultats spectaculaires après échec d'autres traitements.
52	Diarrhée post-opératoire après gastrectomie	47 M	I.M. : 2 g en 4 j	+ + +	Transit normal en 12 h.
53	Diarrhée post-opératoire après gastrectomie	53 M	I.M. : 2 g en 4 j	+ + +	Transit normal en 48 h.
54	Diarrhée post-opératoire	M 51	I.M. : 2 g en 4 j	+ + +	Transit normal en 48 h.

	post-opératoire après O.I.A.	M	3 g en 6 j		
56	Plaie du pied avec gros délabrement	25 M	I.M. : 2,5 g en 5 j Locale	+ + +	Traitement préventif.
57	Plaie infectée de la main	50 M	I.M. : 3 g en 6 j	+ + +	
58	Gangrène par artérite du membre inférieur	72 M	I.M. : 2,5 g en 5 j Locale	±	Nettoyage très partiel.
59	Ongle incarné infecté	40 F	I.M. : 1,5 g en 2 j	0	
60	Tumeur infectée du maxillaire supérieur	74 F	I.M. : 3 g en 6 j	+ +	
61	Abcès dentaire	16 F	I.M. : 1,5 g en 3 j	+ + +	Echec antérieur de la Pénicilline.
62	Abcès de la nuque	3 F	I.M. : 2 g en 4 j	+ +	
63	Phlegmon du plancher de la bouche	9 F	I.M. : 5 g en 10 j	+ + +	
64	Abcès de la langue	60 M	I.M. : 2 g en 4 j	+ + +	Pus stérile à l'incision.
65	Abcès de la marge de l'anus	16 M	I.M. : 7 g en 17 j	+ +	
66	Abcès de la lèvre supérieure	26 M	I.M. : 2 g en 4 j	+ + +	

TABLEAU XXXI (*suite*)

Affections chirurgicales et post-chirurgicales

Cas	*Diagnostic*	*Age Sexe*	*Traitement*	*Résultats*	*Observations*
67	Abcès de l'amygdale	40 M	I.M. : 3 g en 6 j	+ + +	
68	Panaris du pouce	30 M	I.M. : 2,5 g en 5 j	+ + +	
69	Phlegmon de la main	44 M	I.M. : 4 g en 8 j	+ + +	Pus stérile à l'incision.
70	Phlegmon de la main	72 M	I.M. : 5 g en 10 j	±	
71	Phlegmon de la nuque	2 F	I.M. : 3,5 g en 7 j	+ +	
72	Phlegmon du pied	8 M	I.M. : 2,5 g en 5 j	+ + +	
73	Abcès du creux de l'aisselle	13 F	I.M. : 3,5 g en 7 j	+ +	
74	Phlegmon de la main	66 M	I.M. : 2,5 g en 5 j	+ + +	
75	Abcès jugal	27 F	I.M. : 3,25 g en 6 j Injection *in situ* 3 fois	±	Evolution très lente.
76	Adénite suppurée	49 M	I.M. : 2,5 g en 13 j	+ + +	Echec antérieur de la Tétracycline.

TABLEAU XXXII

Affections locales et diverses

Cas	Diagnostic	Sexe Age	Traitement	Résultats	Observations
77	Ostéomyélite du 2e métatarsien	32 M	I.M. : 6 g en 12 j	+++	Echec de la Pénicilline antérieurement.
78	Ostéomyélite du 4e métatarsien	30 M	I.M. : 10 g en 20 j	+++	Echec antérieur de la Pénicilline.
79	Ostéomyélite du maxillaire inférieur	48 M	I.M. : 4,5 g en 9 j	+++	
80	Ostéite du 2e métacarpien	36 M	I.M. : 6,5 g en 13 j	+++	Echec antérieur d'un traitement d'un mois avec Pénicilline + Tétracycline.
81	Orchi-épididymite	55 M	I.M. : 1,5 g en 3 j	+++	
82	Arthrite aiguë infectieuse	20 F	I.M. : 3 g en 6 j	0	
83	Scarlatine	1 1/2 F	I.M. : 2 g en 8 j	++	
84	Scarlatine	8 F	I.M. : 1,5 g en 6 j	±	Rechute fébrile le 5e jour sous Rifamycine.
85	Entéro-côlite à staphylocoque	1 1/2	I.M. : 1 g en 6 j	+++	

Chez deux de ces trois patients des dosages sanguins de Rifamycine ont confirmé que cette coloration était liée à des taux sanguins notablement élevés. Signalons toutefois que les bilans hépatiques de ces 2 malades étaient perturbés.

Des observations ultérieures pourraient confirmer ou infirmer l'interrelation de ces phénomènes.

Enfin, nous devons signaler des modifications minimes de la formule sanguine au décours du traitement.

Il semble qu'il y ait une légère réaction éosinophilique avec augmentation relative des lymphocytes. Nos cas sont trop peu nombreux pour affirmer qu'il s'agit bien d'un retentissement hémotique à la Rifamycine.

Par ailleurs, nous n'avons jamais observé de manifestations rénales, hépatiques ou allergiques liées à l'administration de la Rifamycine.

De plus, aucun auteur n'a signalé l'apparition d'infections à Candida au cours ou après un traitement par la Rifamycine.

CONCLUSIONS

La Rifamycine, nouvel antibiotique isolé d'une culture d'un champignon dénommé *Streptomyces mediterranei,* mérite de tenir une place importante dans l'antibiothérapie actuelle.

Son spectre d'activité est orienté essentiellement vers les coccis gram-positif et surtout les staphylocoques, et vers les mycobactéries. Toutefois à concentrations plus élevées, elle est active aussi sur quelques germes gram-négatifs.

Les rifamycino-résistances sont exceptionnelles *in vivo.* Le problème de leur existence *in vitro,* cependant en nombre réduit, rejoint celui très vaste des mutants résistants.

La Rifocine a une faible toxicité et est très bien tolérée par l'organisme. A ce sujet, les données de Monaldi, Curci et coll. sont significatives ; ces auteurs après administration de 1,5 g par jour de Rifamycine SV pendant 2 à 4 mois à des patients, dont la fonction hépatique était normale, n'ont pas trouvé de modifications des épreuves fonctionnelles hépatiques.

Chez les malades dont la fonction hépatique était altérée, ils ont au contraire constaté une normalisation des tests hépatiques pendant le traitement, avec la Rifamycine SV (ces données ont été rapportées par les auteurs à un récent Symposium qui s'est tenu à Genève et un travail est en cours d'impression actuellement). Donc la présence d'un trouble de la fonction hépatique dans les cas d'affections biliaires (angiocholites, cholécystite) ne contre-indiquent pas son emploi. Au contraire, une fois surmonté l'épisode infectieux par administration de la Rifamycine SV, on obtient une amélioration parallèle de la fonction hépatique. Son administration chez des sujets dont le bilan hépatique est perturbé, est suivie par l'apparition de taux sanguins qui sont généralement plus élevés que chez les sujets sains et qui peuvent donner lieu à une légère et passagère coloration jaunâtre de la peau et des muqueuses.

Les résultats cliniques obtenus par les Italiens et par nous-même, montrent l'efficacité de la Rifamycine dans les affections à coccis

gram-positifs et aussi dans les affections hépato-biliaires où l'activité de la Rifamycine s'exerce sur tous les germes par suite des très fortes concentrations d'antibiotique obtenues dans la bile.

Bien que notre expérience personnelle soit restreinte, les études faites sur cet antibiotique, au Laboratoire et à l'Hôpital de l'Institut PASTEUR, nous permettent de penser que « la Rifamycine trouvera sa place dans la gamme de l'antibiothérapie, soit sous la forme actuelle, soit sous une autre forme avec des propriétés pharmacodynamiques différentes ».

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
GARCIN

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

Acocella (G.), Baroni (G.C.), Muschio (R.). — Ulteriori ricerche sull'assorbimento e l'eliminazione della rifamicina SV. (*Clin. Ter.* [in corso di stampa].)

— Assorbimento ed eliminazione della rifaminica SV. Valutazione comparativa in soggetti normali ed in epatopazienti. (*Clin. Ter.* [in corso di stampa].)

Acocella (G.), Muschio (R.). — Dimostrazione dell'esistenza, nell'uomo, di un circolo entero-epatico della rifomicina SV. (*Rif. Med.*, 1961, 75, 1490.)

— Valutazione clinica dell'attività terapeutica della rifaminica SV nelle infezioni delle vie biliari. (*Clin. Ter.* [in corso di stampa].)

Beccari (E.), Bianchi (G.), Maffii (G.). — Kinetics of rifamycin in body fluids. (*Communicazione al First International Pharmacological Meeting*, Stockholm, agosto 1961 ; — *Biochem. Pharm.*, 1961, 8, 43.)

Bianchi (G.), Maffii (G.). — Ricerche sulla distribuzione della rifamicina SV nel cane. (*Communicazione personale.*)

Blasi (A.), Curci G.), Ninni (A.). — La rifamicina SV nella tuberculosi sperimentale della cavia. Rilevazioni anatomo-istopatologiche. (*Arch. Tisiol.*, 1961, 16, 1124.)

Casirola (G.), Furesz (S.). — Sull'impiego clinico della rifamicina SV nelle infezioni epato-biliari e dell'apparato respiratorio. (*Policlinico*, Sez. Prat., 1961, 68, 1849.)

Cassano (A.), Di Gugielmo (L.), Filice (A.), Costa (C.). — La rifamicina B : studio *in vitro* dell'attività antibatterica. (*Clin. Ter.*, 1961, 20 *bis*, suppl. 2, 81.)

Cassano (A.), Filice (A.), Costa (C.), Trimarco (C.). — La rifamicina SV : studio *in vitro* dell'attività antibatterica. (*Clin. Ter.*, 1961, 21 *bis*, suppl. 4, 269.)

Cassano (A.), Filice (A.), Trimarco (C.), Costa (C.). — Assorbimento, diffusione ed eliminazione nell'uomo dealla rifamicina SV somministrata per via intramuscolare. (*Clin. Ter.*, 1961, 21 *bis*, suppl. 4, 278.)

Cocchi (P.), Gambassini (L.). — Susceptibility to rifamycin B and SV of antibiotic resistant staphylococci. (In corso di stampa.)

Colonnello (F.), Calonghi (G.F.). — Prime osservazioni con rifamicina B in alcune malattie infettive. (*G. Mal. Infett.*, 1961, 13, 732.)

Curci (G.), Ninni (A.). — Tolleranza locale, assorbimento ed eliminazione della rifamicina SV. (Indagini sperimentali nell'animale de laboratorio e ricerche nell'uomo.) (*Arch. Tisiol.*, 1961, 16, 1079.)

Di Lorenzo (S.). — Contributo clinico alla sperimentazione della rifamicina SV. (In corso di stampa.)

Dezulian (M.), Maffii (G.), Serralunga (M.G.). — Tossicologia della rifamicina SV : sintesi di dati pubblicati. (*Communicazione personale.*)

Dozio (G.), Furesz (S.). — L'uso della rifamicina SV nel trattamento di alcune infezioni localizzate. (*Policlinico,* Sez. Chir., 1962, 69, 47.)

Furesz (S.). — Ulteriori esperienze cliniche con rifamicina B. (*Rif. Med.*, 1961, 75, 849.)

— Prove di funzionalità epatica in corso di trattamento con rifamicina SV. (*Communicazione personale.*)

— Prove sperimentali sull'indicazione della rifamicina SV nelle infezioni delle vie biliari : concentrazioni biliari nell'uomo ed attività *in vitro* contro diverse specie batteriche. (In corso di stampa.)

Furesz (S.), Scotti (R.). — Rifamycin. IV. Some laboratory and clinical experiences with rifamycin B. (*Antibiot. Ann.*, 1959-1960, 285.)

— Rifamycin XX. Further studies on rifamycin SV : *in vitro* activity, absorption and elimination in man. (*Farmaco,* Ed. Sci., 1961, 16, 262.)

Gallo (G.G.), Sensi (P.), Radaelli (P.). — Rifamicina. VII. Analisi spettrofotometrica della rifamicina B. (*Farmaco,* Ed. Prat., 1960, 15, 283.)

Gernez-Rieux (Ch.), Tacquet (A.). — Expérience clinique sur la Rifamycine. (*A paraître.*)

Giunchi (G.). — Le rifamicine. (*Simposio Internazionale di Chemioterapia,* Napoli, 14-17 sett. 1961 ; — *Chemotherapia,* Basel [in corso di stampa].)

Greco (A.M.), Ballotta (R.), Sensi (P.). — Rifamicina. XXI. Su una serie di prodotti derivanti dalla condensazione della rifamicina O con amine, idrazidi, amidrazoni e aminoguanidine. (*Farmaco,* Ed. Sci., 1961, 16, 755.)

— Rifamicina. XXII. Sulla preparazione di une diazo-rifamicina denominata rifamicina X. (*Farmaco,* Ed. Sci., 1961, 16, 766.)

Lodi (R.). — Sperimentazione clinica della rifamicina B in campo pediatrico. Attività terapeutica e tolleranza. (*Simposio Internazionale di Chemioterapia,* Napoli, 14-17 sett. 1961 ; — *Chemotherapia,* Basel [in corso di stampa].)

Lodigiani (E.). — L'uso locale della rifamicina B in chirurgia. (*Rif. Med.*, 1961, 75, 853.)

Lodigiani (E.), Furesz (S.). — Esperienze cliniche con rifamicina SV in chirurgia. (*Policlinico,* Sez. Chir., 1961, 68, 287.)

Lusena (M.), Santilli (E.), Acocella (G.). — Eliminazione biliare e livelli ematici di rifamicina B in soggetti normali ed in epatopazienti. (*Rif. Med.,* 1961, 75, 857.)

— Osservazioni cliniche sull'impiego della rifamicina B nel trattamento delle infezioni biliari. (*Rif. Med.,* 1961, 75, 863.)

— Contributo alla terapia con rifamicina B di forme infective dell'apparato respiratorio. (*Rif. Med.,* 1961, 75, 866.)

Maffii (G.). — Distribuzione della rifamicina SV nel cane. (*Communicazione personale.*)

Maffii (G.), Bianchi (G.), Schiatti (P.), Gallo (G.G.). — Rifamycin. XIX. Absorption, biliary excretion and distribution of rifamycin SV. (*Farmaco,* Ed. Sci., 1961, 16, 246.)

Maffii (G.), Schiatti (P.), Bianchi (G.), Serralunga (M.G.). — Rifamycin. XVIII. Pharmacological studies with rifamycin SV. (*Farmaco,* Ed. Sci., 1961, 16, 235.)

Mafii (G.), Schiatti (P.), Bianchi (G.), Timbal (M.T.). — Rifamycin B : distribution and excretion mechanism in dogs. (*Communicazione al V Congr. Int. di Biochimica,* Mosca, 1961.)

Maffii (G.), Timbal (M.T.). — Rifamycin. III. Pharmacology of rifamycin B. (*Antibiot. Ann.,* 1959-1960, 277.)

Margalith (P.), Beretta (G.). — Rifamycin. XI. Taxonomic study on *Streptomyces mediterranei* nova species. (*Mycopathologia* [Den Haag], 1960, 13, 321.)

Margalith (P.), Pagani (H.). — Rifamycin. XIII. Fermentation and production of rifamycin complex. (*Appl. Microbiol.,* 1961, 9, 320.)

— Rifomycin. XIV. Production of rifamycin B. (*Appl. Microbiol.,* 1961, 9, 325.)

Moggi (P.), Giusti (M.), Mori (S.). — La rifamicina nella pratica pediatrica. (Corso di stampa.) (*Rev. Clin. Ped.,* sous presse.)

Monaldi (V.). — La rifamicina SV nella pratica clinica. Primi dati sul suo valore terapeutico in campo tuberculare. (*Arch. Tisiol.,* 1961, 16, 1013.)

Monaldi (V.), Curci (G.), Nitti (V.). — La rifamicina SV : un nuovo antibiotico contro il micobatterio della tuberculosi. (*Arch. Tisiol.,* 1961, 16, 361.)

Nitti (V.), Virgilio (R.), Ninni (A.). — Attività della rifamicina SV sui micobatteri *in vitro.* (*Arch. Tisiol.,* 1961, 16, 1023.)

Pisani (M.), Izzo (L.). — L'impiego della rifamicina nel trattamento di alcune infezioni dermatologiche. (In corso di stampa.)

Puccinelli (V.A.). — *Communicazione personale.*

Rezza (E.), Furesz (S.). — La rifamicina SV nel trattamento di alcune infezioni del bambino. (In corso di stampa.)

Sacchetti (G.). — Esperienze comparative sulla tollerabilità locale del Rifocin e della penicillina. (*Communicazione personale.*)

Sensi (P.), Ballotta (R.), Greco (A.M.). — Rifamycin. V. Rifamycin O, a new antibiotic of the rifamycin family. (*Farmaco,* Ed. Sci., 1960, 15, 228.)

Sensi (P.), Ballotta (R.), Greco (A.M.), Gallo (G.G.). — Rifamycin XV. Activation of rifamycin B and rifamycin O. Production and properties of rifamycin S and rifamycin SV. (*Farmaco,* Ed. Sci., 1961, 16, 165.)

Sensi (P.), Coronelli (C.), Binachi (A.). — Rifamicina. VIII. Analisi fluorimetrica della Rifomicina B. (*Farmaco, Ed. Prat.,* 1960, 15, 292.)

Sensi (P.), Coronelli (C.), Nicolaus (B.J.R.). — Rifamycin. XII. Chromatographic studies of some products of transformation of Rifamycin B. (*J. Chromatog.,* 1961, 5, 519.)

Sensi (P.), Greco (A.M.), Ballotta (R.). — Rifamycin. I. Isolation and properties of rifamycin B and rifamycin complex. (*Antibiot. Ann.,* 1959-1960, 262.)

Sensi (P.), Greco (A.M.), Gallo (G.G.), Timbal (M.T.). — Rifamycin. VI. Chemical and biological correlations between some derivatives of rifamycin B and rifamycin O. (*Farmaco,* Ed. Sci., 1960, 15, 235.)

Sensi (P.), Margalith (P.), Timbal (M.T.). — Rifamycin, a new antibiotic. Preliminary report. (*Farmaco,* Ed. Sci., 1959, 14, 146.)

Sensi (P.), Timbal (M.T.), Maffii (C.). — Rifamycin. IX. Two new antibiotics of rifamycin family : rifamycin S and rifamycin SV. Preliminary report. (*Experientia,* Basel, 1960, 16, 412.)

Timbal (M.T.). — Rifamycin. II. Antibacterial activity of rifamycin B. (*Antibiot. Ann.,* 1959, 1960, 271.)

Timbal (M.T.), Brega (A.). — Rifamycin. XVII. Rifamycin SV, treatment of experimental infection. (*Farmaco,* Ed. Sci., 1961, 16, 191.)

Timbal (M.T.), Pallanza (R.), Carniti (G.). — Rifamycin. XVI. Bacteriological studies of rifamycin SV *in vitro.* (*Farmaco,* Ed. Sci., 1961, 16, 181.)

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION 1

CHAPITRE PREMIER. — ETUDES GENERALES 2

— Origine 2
— Propriétés physico-chimiques 4
— Propriétés pharmacologiques 6
Etudes sur la toxicité 6
Propriétés pharmacodynamiques générales 8
— Absorption. Concentrations humorales et dans les tissus. Elimination de la Rifamycine SV 8
Absorption 8
Concentrations humorales et élimination 9
Concentrations dans les différents tissus 19
— Présentation 19

CHAPITRE SECOND. — ACTIVITE ANTI-MICROBIENNE 21

— Etudes bactériologiques 21
Matériel et méthodes 21
Spectre anti-microbien global 21
Activité anti-staphylococcique 23
Facteurs influents sur l'activité antibiotique de la Rifamycine SV . . 27
Problème des souches résistantes 28
Pouvoir bactéricide 32
Résistance croisée. Association avec d'autres antibiotiques 36
— Activité sur les infections expérimentales de la souris 41

CHAPITRE TROISIÈME. — ESSAIS CLINIQUES 42

— Généralités 42
— Voies d'administration. Posologies 43
— Efficacité clinique 43

Affections pulmonaires 44
Affections hépato-biliaires 45
Affections dermatologiques 50
Affections chirurgicales et post-chirurgicales 54
Affections locales et diverses 55
Tolérance locale et effets secondaires 55

CONCLUSIONS 61

BIBLIOGRAPHIE 63

Imprimerie R. Foulon & Cie, 29, Rue Deparcieux, Paris xiv[e] — N° 1.620 - ii-1963